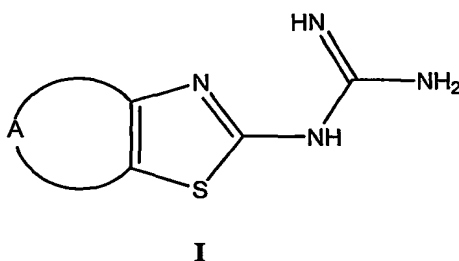


## GUANIDINDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS NEUROPEPTID FF REZEPTOR-ANTAGONISTEN

Die vorliegende Erfindung betrifft Guanidinderivate der allgemeinen Formel



worin

A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-Atomen bedeutet, wovon eines durch -N(R')- oder -O- ersetzt sein kann; und

R' Wasserstoff oder einen Substituenten bedeutet; wobei das Ringgerüst nur die beiden Doppelbindungen des Thiazolbausteins enthält;

pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch verwendbare Salze von saure Gruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I mit Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie Hydrate oder Solvate davon.

Guanidinderivate der Formel I, welche eines oder mehrere Asymmetriezentren enthalten, können als optisch reine Enantiomere, als Mischungen von Enantiomeren, wie zum Beispiel Racemate, oder gegebenenfalls als optisch reine Diastereomere, als Mischungen von Diastereomeren, als

**BESTÄTIGUNGSKOPIE**

**BEST AVAILABLE COPY**

- 2 -

diastereomere Racemate oder als Mischungen von diastereomeren Racematen vorliegen.

Die eingangs definierten Produkte sind teilweise bekannt und teilweise neu, und sie zeichnen sich durch wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften aus, indem sie als Neuropeptid FF Rezeptor-Antagonisten wirken.

In einem ersten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der eingangs definierten Verbindungen der Formel I sowie der eingangs ebenfalls definierten Salze, Ester, Hydrate und Solvate als Neuropeptid FF Rezeptor-Antagonisten bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Schmerz und Hyperalgesie, von Entzugerscheinungen bei Alkohol-, Psychopharmaka- und Nicotinabhängigkeit und zur Verbesserung oder Aufhebung dieser Abhängigkeiten, zur Regulierung der Insulin-Freisetzung, der Nahrungsaufnahme, von Gedächtnisfunktionen, des Blutdrucks, und des Elektrolyt- und Energiehaushaltes und zur Behandlung der Harninkontinenz bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

Die erfindungsgemäss zu behandelnden Schmerzen können chronisch, akut, lang andauernd oder vorübergehend sein, wobei diese Schmerzen operativen, traumatischen, oder pathologischen Ursprungs sein können; ein erfindungsgemäss erzielter Vorteil besteht in der Verhinderung von Opioidtoleranz und/oder Opioidabhängigkeit.

Bereits 1985 wurden Neuropeptid FF (NPFF; H-Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe-NH<sub>2</sub> [99566-27-5]), ein Oktapeptid, und Neuropeptid AF (NPAF; H-Ala-Gly-Glu-Gly-Leu-Ser-Ser-Pro-Phe-Trp-Ser-Leu-Ala-Ala-Pro-Gln-Arg-Phe-NH<sub>2</sub> [99588-52-0]), ein verwandtes Oktadekapeptid, als Neurotransmitoren des zentralen Nervensystems in Rinderhirn entdeckt (Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985, 82(22), 7757-61) und ursprünglich als anti-opioide Peptide charakterisiert. Die

- 3 -

- carboxyterminal amidierten Neuropeptide wurden aufgrund ihrer Reaktivität mit anti-Phe-Met-Arg-Phe-NH<sub>2</sub> Antiserum den FMRFamid-ähnlichen Peptiden zugeordnet. Beide Peptide zeigen schmerzmodulierende Eigenschaften, wobei das
- 5 Oktapeptid eine höhere Wirksamkeit besitzt. Beide Peptide spielen sowohl bei der opioid-abhängigen Analgesie als auch der Entwicklung von Toleranz gegenüber Opioiden eine wichtige Rolle (Übersichtsartikel: Roumy and Zajac, Europ. J. Pharm. 1998, 345, 1-11; Panula et al., Prog. Neurobiol.
- 10 1996, 48, 461-87). Interessanterweise zeigt NPFF in Tierversuchen, abhängig von der Art der Verabreichung, sowohl anti-opioide als auch pro-opioide Wirkungen. So kann NPFF die akuten Effekte von Opioiden umkehren und eine gesteigerte Konzentration im Hirn ist möglicherweise
- 15 verantwortlich für die Entwicklung von Opioid-Toleranz und Abhängigkeit. In Ratten, beispielsweise, erniedrigt die intracerebroventriculare (i.c.v.) Verabreichung von NPFF die nociceptive Schwelle und schwächt die durch Morphin induzierte Analgesie ab. Verabreichen von NPFF an morphin-
- 20 tolerante Ratten verursacht Symptome von Entzugerscheinungen. Der analgetische Effekt von Morphin in morphin-toleranten Ratten wurde nach i.c.v. Injektion von anti-NPFF IgG wieder hergestellt (Lake et al., Neurosci. Lett. 1991, 132, 29-32). Immunoneutralisieren von
- 25 NPFF durch intrathecal (i.t.) verabreichte anti-NPFF Antikörper erhöhen die durch endogene und exogene Opiode hervorgerufene Analgesie. Durch direkte Injektion von NPFF oder NPFF-Analoga ins Rückenmark (i.t.) wurde ein pro-opioider Effekt mit einer lang andauernden opioid-ähnlichen
- 30 Analgesie und verstärkter schmerzlindernder Wirkung von Morphin erhalten (Gouardères et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 237, 73-81; Kontinen and Kalso, Peptides 1995, 16, 973-977).
- 35 Weiteren Berichten zufolge scheint NPFF auch in physiologischen Vorgängen wie Insulin-Freisetzung, Regulierung der Nahrungsaufnahme, Gedächtnisfunktionen, Blutdruckregulierung und Elektrolythaushalt eine Rolle zu

- 4 -

spielen (Panula et. al., Prog. Neurobiol. 1996, 48, 461-487).

In verschiedenen Säugerarten, wie Mensch, Ratte, Maus und  
5 Rind, wurde über die Entdeckung eines Genes berichtet,  
welches als gemeinsames Vorläuferprotein NPFF und NPAF  
kodierte, von dem die beiden aktiven Peptide schliesslich  
abgespalten werden (Perry et al., FEBS Lett. 1997, 409,  
426-30; Vilim et al., Mol. Pharmacol. 1999, 55, 804-11). Im  
10 Menschen wird das Gen für diesen Vorläufer sowohl peripher  
in verschiedenen Organen als auch in Regionen des zentralen  
Nervensystems, vor allem im Cerebellum exprimiert  
(Elshourbagy et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (34), 25965-  
71), währendem sich die Expression in Ratten  
15 ausschliesslich auf bestimmte Regionen des zentralen  
Nervensystems wie Hypothalamus, Medulla, und dorsalem Horn  
des Rückenmarks beschränkt. Aufgrund des Nachweises von  
NPFF in menschlichem Blutplasma wird vermutet, dass die  
Peptide peripher zusätzlich für hormonähnliche Wirkungen  
20 verantwortlich sind (Sundblom et al., Peptides 1998, 19,  
1165-70).

In Gewebeproben von Mensch und Ratte wurden zwei G-Protein  
gekoppelte Rezeptoren (GPCR), NPFF1 und NPFF2 identifiziert  
25 (Bonini et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (50), 39324-31;  
Kotani et al., Br. J. Pharmacol. 2001, 133, 138-44), wobei  
NPFF2 identisch ist zum ursprünglich als orphan  
beschriebenen Rezeptor HLWAR77 (Elshourbagy et al., J.  
Biol. Chem. 2000, 275 (34), 25965-71). NPFF1 und NPFF2  
30 konnten als spezifische Rezeptoren mit Affinitäten im  
nanomolaren und subnanomolaren Bereich für die beiden  
Neuropeptide FF und AF charakterisiert werden. NPFF bindet  
an NPFF1 mit einer Bindungskonstante  $K_d = 1.13$  nM und an  
NPFF2 mit  $K_d = 0.37$  nM. Die Identität von NPFF1 und NPFF2  
35 liegt bei ca. 50%. Der Vergleich der Aminosäuresequenzen  
mit bekannten GPCRs zeigt eine 30-40%-ige Ähnlichkeit mit  
humanem Orexin-1, Orexin-2, Neuropeptid Y (NPY) Y2,  
Cholecystokin A, NPY Y1, Prolactin-releasing Hormone

- 5 -

Rezeptor und NPY Y4. Die Verbreitung von NPFF1 und NPFF2 in verschiedenen Gewebeproben von Mensch und Ratte wurde durch Nachweis der m-RNA mittels RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) bestimmt. NPFF1 wurde dabei  
5 vorwiegend im Zentralen Nervensystem (ZNS) nachgewiesen. Im Gegensatz dazu, wurde NPFF2 vorwiegend im Rückenmark gefunden. Diese Befunde werden durch autoradiografische Methoden unter Verwendung von selektiven NPFF1 und NPFF2 Radioliganden gestützt (Allard et al., Brain Res. 1989,  
10 500, 169-176; Neuroscience 1992, 49, 106-116; Gouardères et al., Neuroscience 2002 115:2 349-61).

Die als NPFF-verwandte Peptide beschriebenen Neuropeptide SF (NPSF, 37 Aminosäuren) und Neuropeptid VF (NPVF, Oktapeptid), beide lokalisiert auf dem sogenannten NPVF-Gen, binden vergleichsweise mit höherer Affinität und Selektivität an den NPFF1 Rezeptor als NPFF und NPAV. Die NPVF-Peptide blockieren ebenfalls die morphin-induzierte Analgesie in akuten und inflammatorischen Schmerzmodellen  
15 ausgeprägter als NPFF und unterstreichen die Wichtigkeit des NPVF/FF1 Systems als Teil eines endogenen anti-opioiden Mechanismus (Q. Liu et al., J. Biol. Chem. 2002, 276 (40), 36961).

25 Das Vorkommen von funktionalen NPFF1 und NPFF2 Rezeptoren in Adipocyten und die Wirkung von NPFF und NPAF auf Schlüsselstellen der Signalübertragung im adipösen Metabolismus deuten darauf hin, dass die beiden Peptide neben ihren ursprünglichen Schmerz modulierenden Effekten,  
30 zusätzlich einen Einfluss auf Speicherung und Verwendung von Körperenergie haben könnten (I. Lefrère et al., J. Biol. Chem. 2002, 277 (42), 39169).

Das DesaminoTyr-Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-NH<sub>2</sub> Peptid  
35 wurde als erster, den NPFF Effekten entgegenwirkender NPFF-Rezeptor-Antagonist beschrieben. Nach i.c.v. Injektion hat dieses Peptid die Entzugerscheinungen bei Morphinabhängigkeit abgeschwächt (Malin et al., Peptides

- 6 -

1991, 12, 1011-1014). Dieses Peptid zeigte jedoch keinerlei Bioverfügbarkeit im zentralen Nervensystem. Optimierung des Tripeptides Pro-Gln-Arg-NH<sub>2</sub> in einem kombinatorischen Ansatz führte zu Dansyl-Pro-Gln-Arg-NH<sub>2</sub>, beziehungsweise  
5 Dansyl-Pro-Ser-Arg-NH<sub>2</sub>, beide mit verbesserten Eigenschaften, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, was nach systemischer Verabreichung in Ratten zu verbesserter antagonistischer Wirkung der von NPFF verursachten anti-opioiden Symptome führte (Prokai et al. J. Med. Chem. 2001,  
10 44, 1623-1626).

Das ursprünglich als NPY Y1 selektiver Rezeptor Antagonist beschriebene Arg-Tyr-amide Peptoid BIBP3226 zeigte eine 10-60-mal höhere Affinität zum humanen- und ratten-NPFF1  
15 Rezeptor als zu den entsprechenden NPFF2 Rezeptoren (Bonini et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (50), 39324-31). Aus einer Serie von Verbindungen, welche vom NPY Y1 selektiven Antagonisten BIP3226 abstammen, wurden selektive hNPFF1 Rezeptor Antagonisten erhalten, die Affinitäten von 40-80  
20 nM zeigten (Mollereau et al., Europ. J. Pharmacol. 2002, 45, 245-56).

Die beiden Neuropeptid FF Analoga 1DME ([D-Tyr<sup>1</sup>, (Nme)Phe<sup>3</sup>]NPFF) und Nic-1DME (Nicotinoyl-Pro-1Dme)  
25 zeigten unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften im Mouse Tail-flick Test, obwohl beide Verbindungen mit vergleichbarer Affinität und Selektivität an NPFF1 und NPFF2 binden. Sowohl 1DME als auch Nic-1DME verstärken nach i.t. und i.p. Gabe die Morphin Analgesie, Nic-1DME aber kann die  
30 Morphin induzierte Analgesie nach i.c.v. und i.p. Verabreichung nicht unterdrücken (Quelven et al., Europ. J. Pharmacol. 2002, 449, 91-98).

In WO 02/24192 A1 werden synthetische NPFF Liganden  
35 peptidischer Struktur, basierend auf Arginin als zentralem Baustein, beschrieben.

- 7 -

Die eingangs definierten Produkte sind potente und spezifische, niedermolekulare Antagonisten von Neuropeptid FF1-Rezeptoren mit nicht-peptidischen oder nicht-peptoiden Strukturen.

5

Die gängigen Behandlungsmöglichkeiten von chronischem Schmerz basieren auf NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), Canabinoiden und Opioiden. So binden zum Beispiel Morphin-derivate an den  $\mu$ -opioiden Rezeptor und wirken dadurch schmerzlindernd. Opioidbindung an den  $\mu$ -opioiden Rezeptor geht einher mit der Freisetzung von Neuropeptid FF. Basierend auf den oben aufgeführten Tierexperimenten wird vermutet, dass das freigesetzte NPFF den analgetischen Effekt der verabreichten Opioide abschwächt und zu Toleranz gegenüber Opioiden führt. Um bei längeren Behandlungen einen gleichbleibenden schmerzlindernden Effekt zu erhalten, müssen infolge dieser Toleranz zunehmend höhere Opioid-Dosen verabreicht werden, was schliesslich zu ernsthaften Nebenwirkungen führen kann. Wie eingangs schon erwähnt, sind bis heute zwei Neuropeptid FF Rezeptoren bekannt, wobei der NPFF1-Rezeptor hauptsächlich im zentralen Nervensystem und der NPFF2-Rezeptor vornehmlich im Rückenmark lokalisiert ist. Aktivieren der NPFF2-Rezeptoren zeigt eine opioid-ähnliche analgetische Wirkung. Blockieren der NPFF1 Rezeptoren durch einen Antagonisten verhindert die Entwicklung von Toleranz gegenüber Opioiden und erhöht zusätzlich deren Wirkung.

Wie eingangs erwähnt, sind die dort definierten Produkte teilweise bekannt und teilweise neu, und sie zeichnen sich durch die wertvolle pharmakologische Eigenschaft aus, die Interaktion von Neuropeptid FF mit dem Neuropeptid FF1-Rezeptor-Subtyp zu blockieren.

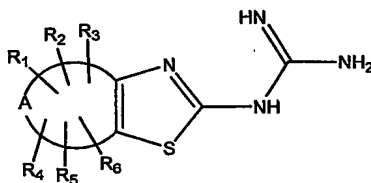
Wenn eines oder mehrere der C-Atome in der Kette A in Formel I substituiert ist/sind, dann kann

- 8 -

- eines der C-Atome einen oder zwei (also geminale) gleiche oder verschiedene Substituenten tragen; oder es können
- mehrere der C-Atome je einen oder zwei (also geminale) gleiche oder verschiedene Substituenten tragen.

In Formel I kann A zusammen mit dem Thiazolring ein Cyclopentathiazol-, Benzothiazol-, Cycloheptathiazol-, Pyranothiazol-, Thiazolopyridin-, Thiazoloazepin- oder Thiazolooxepangerüst bilden, welches nur die beiden Doppelbindungen des Thiazolbausteins enthält, wie zum Beispiel ein 4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazol-, 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-, 5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-, 6,7-Dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-, oder 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepingerüst.

Eine Untergruppe der Verbindungen der Formel I kann durch die allgemeine Formel



II

- wiedergegeben werden, worin R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkanoyl, Alkoxyalkylcarbamoyl, Alkoxyalkylthiocarbamoyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkoxycarbonylalkanoyl, Alkylamido, Alkylaminocarbonyl, Alkylarylamo, Alkylcarbamoyl, Alkyl-thiocarbamoyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylsulfonamido, Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminoalkanoyl, Aminoacyl, Alkylamino, Alkylaminoalkyl, Alkylaminoalkanoyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Aminocarbonylalkanoyl, Alkylaminocarbonylamino, Alkoxycarbonylamino, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Arylalkylamido, Arylalkanoyl, Arylamido, Arylamino, Aryl-aminocarbonyl,

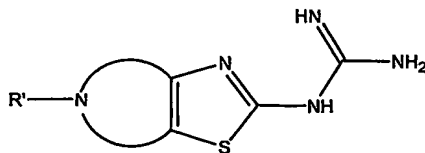


- 9 -

Arylcarbamoyl, Arylthiocarbamoyl, Aryloxy, Aryloxyalkyl,  
 Aryloxy-alkanoyl, Aryloxyalkylamino, Aryloxyalkylcarbamoyl,  
 Aryloxyalkylthiocarbamoyl, Aryloxycarbonyl,  
 Aryloxycarbonylalkyl, Aryloxycarbonylalkanoyl,  
 5 Aryloxycarbonylalkylamino, Aryloxycarbonylalkylcarbamoyl,  
 Aryloxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Arylsulfinyl,  
 Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl,  
 Arylsulfonylalkanoyl, Arylsulfonamido, Arylthio,  
 Arylthioalkyl, Arylthioalkanoyl, Carboxy, Carboxyl,  
 10 Carboxyalkyl, Carboxyalkylamido, Cyano, Cyanoalkyl,  
 Cyanoalkylamido, Cyanoalkanoyl, Cycloalkyl,  
 Cycloalkylamido, Cycloalkanoyl, Cycloalkylamino,  
 Cycloalkylaminocarbonyl, Cycloalkyloxycarbonyl,  
 Cycloalkyloxycarbonylalkyl, Cycloalkyloxy-  
 15 carbonylalkylamido, Cycloalkyloxycarbonylalkanoyl,  
 Dialkylaminocarbonyl, Dialkylaminoalkyl,  
 Dialkylaminoalkylamido, Dialkylaminoalkanoyl, Diarylamino,  
 Formyl, Formylalkyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl,  
 Haloalkylamido, Haloalkanoyl, Halo-alkylamino,  
 20 Heteroarylamino, Heteroarylamido, Heterocyclylalkylamido,  
 Heteroarylaminocarbonyl, Heteroaryloxycarbonylalkyl,  
 Heteroaryloxycarbonylalkylamido, Hetero-  
 aryloxycarbonylalkanoyl, Heterocyclyl, Heterocyclylamino,  
 Heterocyclylamido, Heterocyclylalkyl, Heterocyclylalkanoyl,  
 25 Heterocyclylalkylamino, Heterocyclylalkylamido,  
 Heteroarylalkyl, Heteroarylalkanoyl, Heteroarylalkylamino,  
 Heteroarylalkylamido, Heterocyclylalkylaminocarbonyl,  
 Heterocyclylalkoxycarbonylalkyl, Heterocyclylalkoxy-  
 carbonylalkanoyl, Heterocyclylalkoxycarbonylalkylamino,  
 30 Heterocyclylalkoxycarbonylalkylamido, Hydroxy,  
 Hydroxyalkyl, Hydroxyalkanoyl, Mercapto oder Nitro  
 bedeuten.

Bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für  $R_1$  sind dabei  
 35 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl,  
 tert-Butyl, 1,1-Dimethylpropyl, oder Phenyl. Wenn  $R_2$ - $R_6$  von  
 Wasserstoff verschieden sind, dann bedeuten sie  
 vorzugsweise Methyl oder einen anderen niederen Alkylrest.

Eine weitere Untergruppe der Verbindungen der Formel I kann durch die allgemeine Formel



III

- 5  
wiedergegeben werden, worin R' Alkyl, Alkanoyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkoxy-carbonylaminoalkanoyl, Alkylcarbamo-yl, Alkoxy-carbonylalkylcarbamo-yl, Alkoxy-carbonylalkylthiocarbamo-yl, Alkylthiocarbamo-yl, mono-  
10 oder disubstituiertes Aminoalkanoyl, Aryl, Arylalkyl, Arylalkoxy-carbonyl, Arylalkanoyl, Arylcarbamo-yl, Alkoxyalkanoyl, Alkylsulfonyl, Arylthiocarbamo-yl, Aryloxy-carbonylalkyl, Aryloxy-carbonylalkanoyl, Aryloxy-carbonylalkylcarbamo-yl, Aryloxy-carbonylalkylthio-  
15 carbamo-yl, Arylsulfonyl, Cycloalkyl, Cycloalkanoyl, Cycloalkylcarbamo-yl, Cycloalkylthiocarbamo-yl, Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkyloxy-carbonylalkyl, Cycloalkyloxy-carbonylalkanoyl, Cycloalkyloxy-carbonylalkylcarbamo-yl, Cycloalkyloxy-carbonylalkyl-thiocarbamo-yl, Heteroarylalkyl, Heterocyclylalkyl, Heterocyclylalkoxy-carbonylalkyl, Heterocyclylalkoxy-carbonylalkanoyl, Heterocyclylalkoxy-carbonylalkylcarbamo-yl, Heterocyclylalkoxy-carbonylalkylthiocarbamo-yl,  
20 Heteroaryloxy-carbonylalkyl, Hetero-aryloxy-carbonylalkylcarbamo-yl oder Heteroaryloxy-carbonylalkylthiocarbamo-yl bedeutet.

- 30 Dabei bedeutet R' vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Hexyl, 2,2-Dimethylpropionyl, Cyclopropylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, Propinyl, Etyloxy-carbonylethyl, Benzyl, n-Butyloxy-carbonyl, tert-Butyloxy-carbonyl, Benzyloxy-carbonyl, 3-Methyl-butyryl, Pentanoyl, Phenylacetyl, 2-Propyl-pentanoyl, Cyclopropan-carbonyl, Isobutyryl, But-3-

- 11 -

enoyl, 2-Methoxy-acetyl, Propane-2-sulfonyl, Butane-1-sulfonyl, Methansulfonyl, *tert*-Butyloxycarbonyl-aminopropionyl oder 4-Dimethylamino-butyryl.

- 5 Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung der folgenden Verbindungen der Formel III:
- 2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-carbonsäure-*tert*-butylester;
- 10 N-(5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;
- N-[5-(2-Cyclohexyl-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl]-guanidin;
- N-(5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 15 2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-carbonsäure-butylester;
- N-[5-(Propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl]-guanidin;
- N-(5-Phenylacetyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 20 2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-carbonsäure-benzylester;
- N-(5-Pentanoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 25 2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-thiocarbonsäure-propylamid;
- N-[5-(2-Propyl-pentanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl]-guanidin;
- N-(5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 30 N-(5-Prop-2-ynyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;
- N-(5-Cyclopropancarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 35 N-[5-(Butan-1-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl]-guanidin;

- 12 -

- N- (5-Isobutyryl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;
- N- [5- (2,2-Dimethyl-propionyl) -4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl] -guanidin;
- 5 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-benzylamid;
- 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylamid;
- N- (5-But-3-enoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;
- 10 N- (5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepin-2-yl) -guanidin;
- 3- (2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl) -propionsäure-ethylester;
- 15 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-pentylamid;
- N- [5- (2-Methoxy-acetyl) -4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl] -guanidin;
- N- (5-Cyclopropylmethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;
- 20 N- (5-Methanesulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin;
- N- [5- (3-Methyl-butyryl) -4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl] -guanidin;
- 25 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure- (2-methoxy-1-methyl-ethyl) -amid;
- 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-phenylamid;
- [3- (2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl) -3-oxo-propyl] -carbaminsäure-tert-butyl ester;
- 30 N- [5- (4-Dimethylamino-butyryl) -4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl] -guanidin;
- N- (5-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) -guanidin; und
- 35 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-isopropylamid.

- 13 -

- Verbindungen der eingangs definierten Formel I, worin A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-Atomen bedeutet, wovon eines durch -O- ersetzt sein kann, wobei
- 5 das Ringgerüst nur die beiden Doppelbindungen des Thiazolbausteins enthält;
- pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen, pharmazeutisch verwendbare Salze von saure Gruppen enthaltenden Verbindungen mit Basen,
- 10 pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen sowie Hydrate oder Solvate davon;
- mit Ausnahme von
- N-(4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
  - 15 - (2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-yl)-essigsäure-ethylester;
  - N-(4-Hydroxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
  - N-(4-Tosyloxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
  - 20 - N-(4-Azidomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
  - N-(4-Aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin; und
  - 25 - N-(6-Acetylaminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- sind neu.

- In einem weiteren Aspekt umfasst die vorliegende Erfindung
- 30 demnach diese neuen Stoffe als solche und als therapeutische Wirkstoffe; Verfahren zu deren Herstellung; Arzneimittel, enthaltend einen der obigen neuen Stoffe; die Herstellung solcher Arzneimittel; sowie die Verwendung dieser neuen Stoffe als Neuropeptid FF Rezeptor-
- 35 Antagonisten bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel gemäss dem weiter oben erläuterten ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung.

- 14 -

In den oben definierten neuen Verbindungen der Formel I kann in der Kette A

- eines der C-Atome einen oder zwei (also geminale), gleiche oder verschiedene, Substituenten tragen; oder
  - 5 es können
  - mehrere der C-Atome je einen oder zwei (also geminale), gleiche oder verschiedene, Substituenten tragen.
- 10 Dabei kann/können der/die Substituent(en) ausgewählt sein aus
- Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxamido-, Cyano- oder Cyanolakylgruppen und/oder aus mit ein und demselben C-Atom
- 15 verknüpften Polymethylengruppen.

Insbesondere kann/können der/die Substituent(en) ausgewählt sein aus

- Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-,
- 20 Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, Allyl- und Cyclohex-1-enylgruppen; und/oder
- Phenyl-, o-Tolyl-, m-Tolyl-, p-Tolyl-, 2-Ethylphenyl-, 3-Fluorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 4-
- 25 Cyanophenyl-, 4-Benzoyloxyphenyl-, 3-Methoxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 3,4-Methylendioxyphenyl- und Bis-3,5-trifluormethylphenylgruppen; und/oder
- Thiophen-2-yl- und Benzylgruppen; und/oder
- 30 - Ethoxycarbonylgruppen; und/oder
- n-Propylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-N-phenethylamino-, 3-Methylbutylamino-, Phenylamino-, N-Butyl-N-ethylamino-, Di-n-propylamino-, Allylamino-, Piperidin-1- und Morpholin-4-carbonylgruppen; und/oder
- 35 - Cyano- und Cyanoethylgruppen; und/oder
- mit ein und demselben C-Atom verknüpften Pentamethylengruppen.

- 15 -

Bevorzugt sind solche neuen Verbindungen, in welchen an ein und demselben C-Atom einerseits eine Phenylgruppe und andererseits eine Ethoxycarbonyl-, Cyano- oder Phenylgruppe sitzen.

5

Ganz besonders bevorzugte neue Stoffe sind:

*N*-(5-Ethyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;

*N*-(5,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-

10 guanidin und sein Formiat;

*N*-(5,5-Dimethyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;

*N*-(4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

15 *N*-(6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

*N*-(5,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

*N*-(6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-

20 guanidin;

*N*-(5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin;

*N*-(4-Ethyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

25 *N*-[6-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;

*N*-(5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

*N*-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

*N*-(5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

30 *N*-(4-Methyl-4-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

*N*-(6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

*N*-(4-Cyclohex-1-enyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;

- 16 -

*N*-(4-*sec*-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
guanidin und sein Formiat; und  
*N*-(4-Isobutyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl)-guanidin.

5

Weitere besonders bevorzugte neue Stoffe sind:

- N*-(6-*tert*-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
guanidin;  
2-Guanidino-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-  
10 carbonsäure-ethylester und sein Formiat;  
*N*-[6-(1,1-Dimethyl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-  
2-yl]-guanidin;  
*N*-(7-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
und sein Formiat;  
15 *N*-[6-(3-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl]-guanidin und sein Formiat;  
*N*-(6-Thiophen-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
guanidin und sein Formiat;  
*N*-(5,5,7,7-Tetramethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
20 yl)-guanidin;  
*N*-[6-(4-Fluor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl]-guanidin und sein Hydrobromid;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-  
ethylester und sein Hydrobromid;  
25 *N*-(4,4-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
guanidin;  
*N*-(4-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
und sein Formiat;  
*N*-(4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-  
30 cyclohexan)-guanidin und sein Formiat;  
*N*-(5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin;  
*N*-(4-Allyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
und sein Formiat;  
*N*-(6-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;



- 17 -

- N*-[6-(3-Fluor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;  
*N*-(6-Cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Hydrobromid;
- 5 *N*-(4-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat; und  
*N*-(6,6-Diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat.
- 10 Ebenfalls bevorzugte neue Stoffe sind:  
*N*-[6-(4-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Hydrobromid;  
*N*-(5-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin und sein Hydrobromid;
- 15 *N*-(6,7-Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazol-2-yl)-guanidin;  
*N*-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure propylamid und sein Formiat;
- 20 *N*-[6-(4-Cyano-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;  
*N*-(4-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;  
*N*-(5-Methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- 25 *N*-[6-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;  
*N*-(6-*o*-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- 30 *N*-(6-*m*-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;  
*N*-[6-(2-Ethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;  
*N*-[6-(4-Chlor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-
- 35 yl]-guanidin und sein Formiat;

- 18 -

- 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure  
benzylamid und sein Formiat;  
N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl)-guanidin;  
N-[6-(4-Benzyl-oxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-  
5 2-yl]-guanidin und sein Hydrobromid;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure  
methyl-phenethyl-amid und sein Formiat;  
N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-  
cyclohexan)-guanidin und sein Hydrobromid;  
10 N-(6-p-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
und sein Formiat  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
(3-methyl-butyl)-amid und sein Formiat; und  
N-(4-tert-Butyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
15 yl)-guanidin.

- Weitere repräsentative Vertreter der neuen Stoffe sind:  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure  
phenylamid und sein Formiat;  
20 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
butyl-ethyl-amid und sein Formiat;  
N-[4-(2-Cyano-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-  
guanidin und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
25 ethylester und sein Hydrobromid;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
dipropylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
phenylamid und sein Formiat;  
30 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-  
allylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
propylamid und sein Formiat;  
N-[4-(Piperidin-1-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-  
35 benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
allylamid und sein Formiat;

- 19 -

- 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-  
(3-methyl-butyl)-amid und sein Formiat;  
N- [4- (Morpholin-4-carbonyl) -4,5,6,7-tetrahydro-  
benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat; und  
5 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
diisopropylamid und sein Formiat.

Der Begriff "Alkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet  
10 einen unverzweigten oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest  
von 1-8 C-Atomen. Repräsentative, aber nicht limitierende  
Beispiele für Alkyl sind Methyl, Ethyl, n-Propyl,  
Isopropyl, n-Butyl, tert-Butyl, Isobutyl (oder 2-  
Methylpropyl), n-Pentyl ( oder n-Amyl), Isopentyl (oder  
15 Isoamyl, n-Hexyl n-Heptyl, n-Octyl und dgl. Der Alkylrest  
kann einen oder mehrere Substituenten tragen, welche  
voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Alkenyl, Alkoxy,  
Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl,  
Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy,  
20 Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl,  
Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio,  
Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl,  
Aminocarbonylalkyl, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy,  
Arylalkyl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl,  
25 Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl,  
Arylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy,  
Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Formylalkyl,  
Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Heterocyclyl, Hydroxy,  
Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro und dgl., und welche mit  
30 irgendeinem C-Atom der Alkylgruppe verknüpft sein kann/  
können.

Der Begriff "niederes Alkyl", allein oder in Kombination,  
bezeichnet Alkylgruppen mit 1-4 C-Atomen. Repräsentative,  
35 aber nicht limitierende Beispiele für niederes Alkyl sind  
Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert-Butyl und  
dgl.

Der Begriff "Alkenyl", allein oder in Kombination, bezeichnet einen unverzweigten oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest von 2-8 C-Atomen, bei dem mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung ( $R_aR_bC=CR_cR_d$ ) vorliegt.  $R_a$ - $R_d$  bezeichnen Substituenten, welche voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, und dgl. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkenyl sind Ethenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 3-Butenyl, 4-Pentenyl, 5-Hexenyl und dgl.

Der Begriff "Alkylendioxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-O(CH_2)_nO$ -Gruppe, worin n 1 oder 2 bedeutet, wobei die O-Atome mit zwei benachbarten C-Atomen des Molekülstammgerüsts verbunden sind. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylendioxy sind Methylendioxy, Ethylendioxy und dgl.

Der Begriff "Alkynyl", allein oder in Kombination, bezeichnet einen unverzweigten oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest von 2-8 C-Atomen, bei dem mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff Dreifachbindung ( $R_a-C\equiv C-R_b$ ) vorliegt.  $R_a$  und  $R_b$  bezeichnen Substituenten, welche voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, und dgl. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkynyl sind Acetylenyl, 1-Propynyl, 2-Propynyl, 1-Butynyl, 3-Butynyl, 2-Pentynyl und dgl.

Der Begriff "Alkoxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkoxy sind Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 2-Propoxy, Butoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, und Hexyloxy.

- 21 -

Der Begriff "Alkoxyalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkoxygruppe, die über einen Alkylrest verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkoxyalkyl sind *tert*-Butoxymethyl, 2-Ethoxyethyl, 2-Methoxyethyl, und Methoxymethyl.

Der Begriff "Alkoxycarbonyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkoxygruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkoxycarbonyl sind Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, *tert*-Butoxycarbonyl und dgl.

Der Begriff "Alkoxycarbonylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkoxycarbonylgruppe, die über einen Alkylrest verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkoxycarbonylalkyl sind Methoxycarbonylpropyl, Ethoxycarbonylbutyl, 2-*tert*-Butoxycarbonylethyl und dgl.

Der Begriff "Alkylcarbonyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylcarbonyl sind Acetyl, 1-Oxopropyl, 2,2-Dimethyl-1-oxopropyl, 1-Oxobutyl, 1-Oxopentyl und dgl.

Der Begriff "Alkylcarbonylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylcarbonylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylcarbonylalkyl sind 2-Oxopropyl, 3,3-Dimethyl-2-oxopropyl, 3-Oxobutyl, 3-Oxopentyl und dgl.

Der Begriff "Alkylcarbonyloxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylcarbonylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylcarbonyloxy sind Acetyloxy, Ethylcarbonyloxy, *tert*-Butylcarbonyloxy und dgl.

- 22 -

Der Begriff "Alkylsulfinyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Sulfinylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfinyl sind Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl und dgl.

Der Begriff "Alkylsulfinylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylsulfinylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfinylalkyl sind Methylsulfinylmethyl, Ethylsulfinylmethyl und dgl.

Der Begriff "Alkylsulfonyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Sulfonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfonyl sind Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl und dgl.

Der Begriff "Alkylsulfonylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylsulfonylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfonylalkyl sind Methylsulfonylmethyl, Ethylsulfonylmethyl und dgl.

Der Begriff "Alkylthio", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Thiogruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylthio sind Methylsulfanyl, Ethylsulfanyl, tert-Butylsulfanyl, Hexylsulfanyl und dgl.

Der Begriff "Alkylthioalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylthiogruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylthioalkyl sind Methylsulfanyl-methyl, 2-(Ethylsulfanyl)ethyl und dgl.

Der Begriff "Amino", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-NR_eR_f$  Gruppe, wobei  $R_e$  und  $R_f$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl,

- 23 -

Arylalkyl, Acyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Carbamoyl, Ureido, Formyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl und dgl.

- Der Begriff "Aminoalkyl", allein oder in Kombination,
- 5 bezeichnet eine Aminogruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Aminoalkyl sind Aminomethyl, 2-Aminoethyl, N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl, Dimethylamino-methyl und dgl.
- 10 Der Begriff "Aminocarbonyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Aminogruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Aminocarbonyl sind Dimethylaminocarbonyl, Benzylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl und dgl.
- 15 Der Begriff "Aminocarbonylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Aminocarbonylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Aminocarbonylalkyl sind 2-Amino-
- 20 2-oxoethyl, 2-(Benzylamino)-2-oxoethyl, 2-(Methylamino)-2-oxoethyl, 4-Amino-4-oxobutyl, 4-(Dimethylamino)-4-oxobutyl und dgl.
- Der Begriff "Aryl", allein oder in Kombination, bezeichnet
- 25 eine aromatische carbocyclische Gruppe, enthaltend mindestens einen aromatischen Ring, zum Beispiel Phenyl oder Biphenyl, oder kondensierte Ringsysteme, in denen mindestens ein Ring aromatisch ist, zum Beispiel 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, Anthryl, Phenanthryl,
- 30 Fluorenyl und dgl. Die Arylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten tragen, welche voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy,
- 35 Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Aryloxy,

- 24 -

Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl, Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Formylalkyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Heterocyclyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro und dgl.

Der Begriff "Arylalkenyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Alkenylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Arylalkenyl sind 2-Phenylethenyl, 3-Phenylpropen-2-yl, 2-Naphth-2-ylethenyl und dgl.

Der Begriff "Arylalkoxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Alkoxygruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Arylalkoxy sind 2-Phenylethoxy, 5-Phenylpentyloxy, 3-Naphth-2-ylpropoxy und dgl.

Der Begriff "Arylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Die Arylgruppe kann unsubstituiert oder substituiert sein. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Arylalkyl sind Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 2-Naphth-2-ylethyl und dgl.

Der Begriff "Aryloxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke verknüpft ist. Die Arylgruppe kann unsubstituiert oder substituiert sein. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Aryloxy sind Phenoxy, Naphthyloxy, 3-Bromphenoxy, 4-Chlorphenoxy, 4-Methylphenoxy, 3,4-Dimethoxyphenoxy und dgl. Die Arylgruppe kann unsubstituiert oder definitionsgemäss substituiert sein.

Der Begriff "Carbamoyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-C(O)NR_eR_f$ -Gruppe.



- 25 -

Der Begriff "Thiocarbamoyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-C(S)NR_eR_f$ -Gruppe.

- 5 Der Begriff "Carbonyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-C(O)$ -Gruppe.

Der Begriff "Carboxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-CO_2H$ -Gruppe.

- 10 Der Begriff "Carboxyalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Carboxygruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Carboxyalkyl sind Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl, 3-Carboxypropyl und dgl.

Der Begriff "Cyano", allein oder in Kombination, bezeichnet eine  $-C\equiv N$ -Gruppe.

- 20 Der Begriff "Cyanoalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Cyanogruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Cyanoalkyl sind Cyanomethyl, 2-Cyanoethyl, 3-Cyanopropyl und dgl.

- 25 Der Begriff "Cycloalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3-15 C-Atomen, der einen oder mehrere Substituenten tragen kann. Die Substituenten sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl, Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy,

- 26 -

Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Formylalkyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Heterocyclyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro und dgl. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Cycloalkyl sind

5 Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl. In polycyclischen Cycloalkylresten kann einer der ankondensierten Ringe aromatisch sein, wie zum Beispiel 1-Indanyl, 2-Indanyl, Tetrahydronaphthyl und dgl.

10

Die Begriffe "Cycloalkenyl" und "Cycloalkinyl" bezeichnen cyclische Kohlenwasserstoffreste, welche mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppel- oder -Dreifachbindung enthalten. Diese Reste können, wie die Cycloalkylreste, 15 einen oder mehrere Substituenten tragen.

Der Begriff "Formyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine -C(O)H-Gruppe.

20 Der Begriff "Formylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Formylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Formylalkyl sind Formylmethyl, 2-Formylethyl, und dgl.

25

Der Begriff "Halo" oder "Halogen", allein oder in Kombination, bezeichnet Fluor, Brom, Chlor, und Iod.

Der Begriff "Haloalkyl", allein oder in Kombination, 30 bezeichnet eine Alkylgruppe, in der mindestens ein Wasserstoffatom durch Halogen ersetzt ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Haloalkyl sind Chlormethyl, 2-Fluorethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, 2-Chlor-3-fluorpentyl und dgl.

35

Der Begriff "Haloalkoxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkoxygruppe, in der mindestens ein

- 27 -

Wasserstoffatom durch Halogen ersetzt ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Haloalkoxy sind Chlormethoxy, 2-Fluorethoxy, Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy und dgl.

5

Der Begriff "Heterocyclyl", allein oder in Kombination, bezeichnet ein monocyclisches, bicyclisches oder polycyclisches Ringsystem mit bis zu 15 Ringatomen, enthaltend mindestens ein Heteroatom unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff, oder Schwefel, wobei der/die Ring(e) gesättigt, partiell ungesättigt oder ungesättigt bzw. aromatisch sein kann/können. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocyclyl sind Furyl, Imidazolyl, Imidazoliny, Imidazolidiny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholiny, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Oxazoliny, Oxazolidiny, Piperaziny, Piperidiny, Pyranyl, Pyraziny, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyridaziny, Pyrroly, Pyrroliny, Pyrrolidiny, Tetrahydrofuranly, Tetrahydrothienyl, Thiadiazolyl, Thiazolyl, Thiazoliny, Thiazolidiny, Thienyl, Thiomorpholiny, 1,1-Dioxothiomorpholiny, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzofuranly, Indolyl, Indoliny, Isobenzofuranly, Isobenzothienyl, Isoindolyl, Isoindoliny, Isochinoliny, Chinoliny und dgl. Die Heterocyclylreste können einen oder mehrere Substituenten tragen, wobei diese voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl, Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Formyl, Formylalkyl, Halogen,

- 28 -

Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro und dgl.

Der Begriff "Heteroaryl", allein oder in Kombination, ist  
5 ein Spezialfall von Heterocyclyl und bezeichnet ein monocyclisches, bicyclisches oder polycyclisches Ringsystem, worin der bzw. mindestens ein Ring heteroaromatisch ist.

Der Begriff "Heterocyclylalkenyl", allein oder in  
10 Kombination, bezeichnet eine Heterocyclylgruppe, die über eine Alkenylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocyclylalkenyl sind 2-Pyrid-3-ylethenyl, 3-Chinolin-3-ylpropen-2-yl, 5-Pyrid-4-ylpentylen-4-yl und dgl.

15 Der Begriff "Heterocyclylalkoxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Heterocyclylgruppe, die über eine Alkoxygruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocyclylalkoxy sind 2-Pyrid-  
20 3-ylethoxy, 3-Chinolin-3-ylpropoxy, 5-Pyrid-4-ylpentyloxy und dgl.

Der Begriff "Heterocyclylalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Heterocyclylgruppe, die über  
25 eine definitionsgemäße Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocyclylalkyl sind 2-Pyrid-3-ylmethyl, 2-Pyrimidin-2-ylpropyl und dgl.

30 Der Begriff "Heterocyclylloxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Heterocyclylgruppe, über eine Sauerstoffbrücke verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocyclylloxy sind Pyrid-3-yloxy, Chinolin-3-yloxy und dgl.

35 Die Begriffe "Hydroxy" oder "Hydroxyl", allein oder in Kombination, bezeichnen eine -OH Gruppe.

Der Begriff "Hydroxyalkyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, in der mindestens ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt ist.

- 5 Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Hydroxyalkyl sind Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Ethyl-4-hydroxyheptyl und dgl.

- 10 Der Begriff "Nitro", allein oder in Kombination, bezeichnet eine -NO<sub>2</sub>-Gruppe.

Der Begriff "Oxo", allein oder in Kombination, bezeichnet eine =O-Gruppe.

- 15 Der Begriff "Oxy", allein oder in Kombination, bezeichnet eine -O--Gruppe.

- 20 Die Begriffe "Mercapto" und "Thiol" bezeichnet eine -SH-Gruppe.

Die Begriffe "Thio", "Sulfinyl" und "Sulfonyl" bezeichnet eine -S(O)<sub>n</sub>-Gruppe mit n= 0,1 und 2.

- 25 Die eingangs definierten Verbindungen der Formel I können in freier Form, als pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze, als pharmazeutisch verwendbare Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen, als pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie  
30 als Hydrate oder Solvate davon vorliegen. Der Begriff "pharmazeutisch verwendbare Salze" bezieht sich auf solche Salze, welche die biologische Wirkung und Eigenschaften der freien Basen nicht mindern und welche nicht biologisch oder anderweitig unerwünscht sind.

- 35 Die Säureadditionssalze werden aus den freien Basen mittels anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dgl.,

- 30 -

vorzugsweise Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder mittels organischer Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Salicylsäure, 5 Citronensäure, Benzoesäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dgl. gebildet.

Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, können mit anorganischen Basen oder mit organischen Basen 10 Salze bilden. Bevorzugte Salze mit anorganischen Basen sind, aber nicht ausschliesslich, Natrium-, Kalium-, Lithium-, Ammonium-, Calcium-, Magnesiumsalze und dgl. Bevorzugte Salze mit organischen Basen sind, aber nicht ausschliesslich, Salze mit primären, sekundären und 15 tertiären, gegebenenfalls substituierten Aminen, einschliesslich aller natürlich vorkommenden substituierten Amine, mit cyclischen Aminen und mit basischen Ionenaustauschharzen, wie Isopropylamin, Trimethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Ethanolamin, 20 Lysin, Arginin, N-Ethylpiperidin, Piperidin, Polyamin-Harze und dgl. Verbindungen der Formel I, die eine saure Gruppe enthalten, können auch als Zwitterionen vorliegen.

Eingangs werden auch pharmazeutisch verwendbare Ester von 25 Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I erwähnt. "Pharmazeutisch verwendbare Ester" bedeutet, dass in Verbindungen der Formel I entsprechende funktionelle Gruppen so zu Estergruppen derivatisiert sind, dass sie in vivo wieder in ihre aktive Form 30 zurücktransformiert werden. Einerseits können COOH-Gruppen verestert sein. Beispiele geeigneter derartiger Ester sind die Alkyl- und Aralkylester. Bevorzugte derartige Ester sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- und Benzylester sowie die (R/S)-1-[(Isopropoxycarbonyl)oxy]ethylester. 35 Besonders bevorzugt sind die Ethylester und die isomeren Butylester. Andererseits können OH-Gruppen verestert sein. Beispiele solcher Verbindungen enthalten physiologisch akzeptable und metabolisch labile Estergruppen, wie

- 31 -

Methoxymethylester, Methylthiomethylester,  
Pivaloyloxymethylester und ähnliche Estergruppen.

Verbindungen der Formel I wurden im folgenden Test auf ihre  
5 Affinität für die NPFF Rezeptoren untersucht:

Für Neuropeptid FF Rezeptor-Bindungsstudien geeignete  
Hamster-Zellen (Chinese Hamster Ovary cells, CHOSP10),  
welche jeweils den NPFF1 oder NPFF2 Rezeptor produzieren,  
10 wurden bei Standard-Zellkulturbedingungen vermehrt. Das  
Zellkultur-Medium wurde abgesaugt und 5 ml von Puffer A (5  
mM Tris pH=7.4, 1 mM MgCl<sub>2</sub>) pro 17cm Petrischale zugegeben.  
Die Zellen wurden von der Zellkulturplatte abgeschabt und  
in ein 50 ml Falcon-Gefäß transferiert. Danach wurden die  
15 Zellen 5 Minuten bei 450 g zentrifugiert, wiederum im  
Puffer A resuspendiert und 30 Sekunden auf einem Polytron  
Vortex gemixt. Nach Zentrifugieren bei 30'000 g während 20  
Minuten wurde der Überstand verworfen und das Membran-  
Pellet in 500 µl Puffer C (75 mM Tris pH=7.4, 25 mM MgCl<sub>2</sub>,  
20 250 mM Saccharose, 0.1 mM PMSF, 0.1 mM Phenanthrolin)  
aufgenommen. Das Membran-Puffer-Gemisch wurde danach in  
Aliquots aufgeteilt und tiefgefroren. Der Proteingehalt von  
einem Aliquot wurde nach der Methode von Lowry bestimmt.

25 Der Bindungstest wurde in einem Endvolumen von 250 µl  
durchgeführt. 100 µl Membran-Puffermix entsprechend 35 µg  
Proteingehalt wurden mit 95 µl Bindungs-Puffer (50 mM Tris  
pH 7.4, 60 mM NaCl, 0.1 % Protease freies BSA, 0.01% NaN<sub>3</sub>)  
gemischt. Nach Zugabe von 5 µl jeweils einer Konzentration  
30 Testsubstanz pro Messpunkt, wurde 0.2 nM <sup>125</sup>I-Tyr1-NPFF  
(NEN, NEX381) pro Messpunkt in 50 µl zugegeben. Nach 90  
Minuten Inkubation bei Raumtemperatur wurden die Proben  
durch ein GF/C Filter (Millipore (MAHFC1H60)) abgesaugt und  
der Filter mit eiskaltem Bindungs-Puffer mit 3 mal 300 µl  
35 gewaschen (Packard Filtermate). Nach Zugabe von 55 µl  
Microscint 40 (Packard 6013641) Scintillationsflüssigkeit

- 32 -

wurden die Messpunkte im Gamma-counter (Packard, Top Count NXT) quantifiziert.

Nicht spezifische Bindung wurde in Gegenwart von 1  $\mu\text{M}$  unmarkiertem Neuropeptid FF ermittelt. Spezifische Bindung ist definiert als die Differenz zwischen totaler und nicht-spezifischer Bindung.  $\text{IC}_{50}$  Werte werden definiert als diejenige Konzentration des Antagonisten, welche 50% des  $^{125}\text{I}$ -markierten Neuropeptids FF verdrängt. Diese Konzentration wird durch lineare Regressions-Analyse nach logit/log-Transformation der Bindungs-Werte ermittelt.

Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen zeigen in der oben beschriebenen Rezeptor-Bindungsstudie  $\text{IC}_{50}$  Werte unter 1000 nM, besonders bevorzugte Verbindungen zeigen  $\text{IC}_{50}$  Werte unter 100 nM, ganz besonders bevorzugte unter 50 nM.

Die Ergebnisse des im vorstehend beschriebenen biologischen Tests gemessenen repräsentativen Verbindungen der Formel I sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: NPFF1-Rezeptor-Binding

Verbindung	Binding NPFF-1 $\text{IC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]
N- (5-Ethyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.0002
N- (5,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.002
N- (4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.002
N- (5,5-Dimethyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl) -guanidin	0.002
N- (6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-	0.004



- 33 -

benzothiazol-2-yl)-guanidin	
N- (6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.004
N- (5,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.004
N- (5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin	0.005
N- (5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.005
N- (4-Ethyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.005
N- [6- (3,4-Dimethoxy-phenyl) -4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin	0.005
N- (5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.006
N- (6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.006
N- (6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.007
N- (4-Methyl-4-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.007
N- (4-Cyclohex-1-enyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.008
N- (4- <i>sec</i> -Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.009
N- (4-Isobutyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.009
N- (6- <i>tert</i> -Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-	0.010

- 34 -

benzothiazol-2-yl)-guanidin

Wie eingangs erwähnt, sind die dort definierten Stoffe aufgrund ihrer Fähigkeit, die Neuropeptid FF Rezeptoren zu blockieren, wertvoll zur Behandlung von Schmerz, von

5 Schmerzüberempfindlichkeit (Hyperalgesie) und von chronischen, akuten, lang andauernden oder vorübergehenden Schmerzen, wobei diese Schmerzen operativen, traumatischen, oder pathologischen Ursprungs sein können. Vor allem ergänzen sie die gängigen Behandlungsmethoden von

10 chronischen Schmerzen mit dem Vorteil, die unerwünschte Opioidtoleranz und/oder Opioidabhängigkeit zu verhindern. Zudem können die Verbindungen zur Regulierung der Insulin-Freisetzung, der Nahrungsaufnahme, von

15 Gedächtnisfunktionen, des Blutdrucks sowie des Elektrolyt- und Energiehaushalts und zur Behandlung der Harninkontinenz eingesetzt werden.

Die eingangs definierten Stoffe können nach allgemein bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden in

20 geeignete galenische Darreichungsformen gebracht werden. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Kapseln, Injektionslösungen usw. Zur Herstellung solcher galenischer Darreichungsformen geeignete Exzipientien und Hilfsstoffe sind ebenfalls

25 allgemein bekannt und jedem Fachmann geläufig. Ausser einer oder mehreren der eingangs definierten Stoffe können diese Darreichungsformen auch noch weitere pharmakologisch aktive Verbindungen enthalten.

30 Die Dosierung der eingangs definierten Stoffe bzw. der sie enthaltenden Darreichungsformen ist vom behandelnden Arzt den jeweiligen Bedürfnissen des Patienten anzupassen. Im Allgemeinen dürfte eine Tagesdosis von 0.1-20 mg, bevorzugt 0.5-5 mg eines der eingangs definierten Stoffe pro kg

35 Körpergewicht des Patienten angebracht sein.

- 35 -

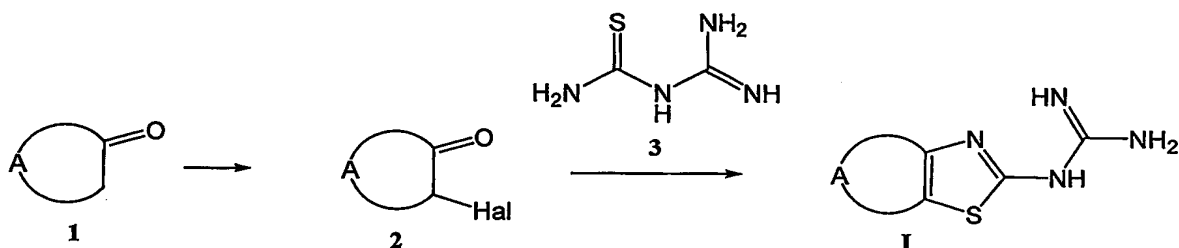
Die Guanidinderivate der allgemeinen Formel I, sowie die entsprechenden Ausgangs- und Zwischenprodukte können mittels in der organischen Synthese bekannter Methoden hergestellt und unter Verwenden bekannter Techniken wie Fällern, Chromatographieren, Kristallisieren, präperative reversed-phase HPLC, usw. isoliert und gereinigt werden. Allfällig erhaltene Stereoisomerengemische, wie Racemate, können nach allgemein üblichen Methoden aufgetrennt werden, bevorzugt durch Chromatographieren an einer chiralen Phase.

10

Die Herstellung der Guanidinderivate der allgemeinen Formel I erfolgt gemäss dem nachstehenden Schema 1:

### Schema 1

15



Eine Verbindung der Formel 1, worin das in A allfällig vorhandene Stickstoffatom geschützt ist, wird in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe halogeniert, worauf man die erhaltene Verbindung der Formel 2 mit einem Thioharnstoffderivat, wie 2-Imino-4-thiobiuret der Formel 3, einer Cyclokondensation unterwirft, gegebenenfalls aus der erhaltenen Verbindung die an dem allfällig vorhandenen Stickstoffatom sitzende Schutzgruppe abspaltet, gegebenenfalls dieses Stickstoffatome mit einem einen Rest R' abgebenden Mittel entsprechend substituiert und gegebenenfalls eine erhaltene basische Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz, bzw. eine erhaltene, eine saure Gruppe enthaltende Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Salz mit einer Base, bzw. eine erhaltene Hydroxy- oder Carboxygruppe enthaltende Verbindung in einen

- 36 -

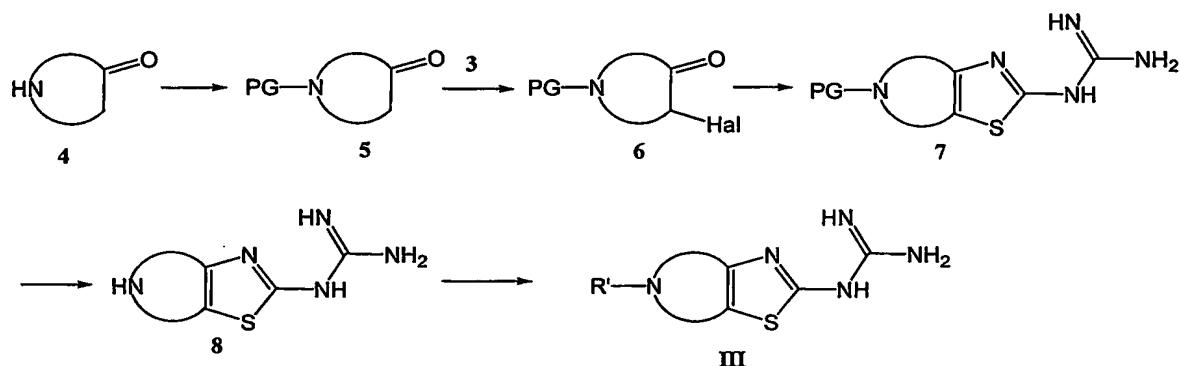
pharmazeutisch verwendbaren Ester überführt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Hydrat oder Solvat überführt.

- 5 Da in den neuen Verbindungen der Formel I die Kette A kein Stickstoffatom enthalten kann, sind die vorstehenden Ausführungen über eine N-Schutzgruppe, deren Abspaltung und fakultative N-Substitution des Endproduktes für die Herstellung dieser neuen Verbindungen irrelevant. Demgemäss  
10 lassen sich die erfindungsgemässen neuen Produkte einfach dadurch herstellen, dass man eine Verbindung der obigen Formel 1 in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe halogeniert, die erhaltene Verbindung der obigen Formel 2 mit 2-Imino-4-thiobiuret der obigen Formel 3 einer Cyclokondensation  
15 unterwirft und gegebenenfalls eine erhaltene basische Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz, bzw. eine erhaltene, eine saure Gruppe enthaltende Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Salz mit einer Base, bzw. eine erhaltene Hydroxy- oder  
20 Carboxygruppen enthaltende Verbindung in einen pharmazeutisch verwendbaren Ester überführt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Hydrat oder Solvat überführt.
- 25 Typischerweise wird die Synthese sowohl der Guanidinderivate der Formel I als auch der entsprechenden Zwischenprodukte in Lösung unter Verwendung eines organischen Lösungsmittels durchgeführt. Einführen und Entfernen von Schutzgruppen erfolgen mit typischen, dem  
30 Fachmann bekannten Methoden (T.W. Greene & P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999). Allgemein können Cycloalkanone (1) mit bekannten Methoden in Position  $\alpha$  zur Carbonylgruppe halogeniert werden. Die nachfolgende Cyclokondensation von  
35  $\alpha$ -Halo-oxoverbindungen (2) mit einem Thioharnstoffderivat, wie z. B. 2-Imino-4-thiobiuret (3) erfolgt in bekannter Art

- 37 -

und führt zu den gewünschten Guanidinderivaten der Formel I (J. Med. Chem. 1991, 34(3), 914-918; J. Med. Chem. 1994, 37(8), 1189-1199). Generell können heterocyclische Oxoverbindungen (1) in analoger Weise zu den entsprechenden Zielverbindungen der Formel I umgesetzt werden. Zu beachten gilt dabei, dass eine in A des Ausgangsprodukts vorhandene -NH-Gruppe (vgl. die nachstehende Formel 4) mit einer gängigen Schutzgruppe (PG) versehen werden soll, siehe das nachfolgende Schema 2:

Schema 2



Die benötigten cyclischen Azaketone der Formel 4 sind teilweise literaturbekannt (Yokoo et al., Bull. Chem. Soc. Japan 1959, 29, 631; Griss et al., DE 2206385, publiziert 10. Februar 1972) oder können analog der Vorstufe für Beispiel N-07 hergestellt werden.

Halogenieren von 5 und Cyclokondensation von 6 mit 2-Imino-4-thiobiuret (3) zum entsprechend N-geschützten bicyclischen Guanidinothiazol 7 erfolgt unter bekannten Bedingungen. Nach Abspalten der Schutzgruppe, was zu 8 führt, werden die eingangs definierten R'-Reste unter bekannten Bedingungen mittels den jeweils entsprechenden R' abgebenden Reagenzien, wie z.B. Alkylhalogenide, Carbonsäurehalogenide oder -anhydride, oder auch Carbonsäuren in Gegenwart von Kupplungsreagenzien und mit Base als Hilfsreagens, Chlorformiaten, Sulfonylhalogeniden,

- 38 -

Isocyanaten, Isothiocyanaten und dgl. zur entsprechenden Verbindung der Formel III umgesetzt.

- Geeignete organische Lösungsmittel sind solche, welche sich  
5 unter den gewählten Reaktionsbedingungen inert verhalten.  
Es sind dies bevorzugt Ether, wie Diethylether, Dioxan,  
Tetrahydrofuran oder Glycoldimethylether; oder Alkohole,  
wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol,  
Butanol, Isobutanol oder *tert*-Butanol; oder
- 10 Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan,  
Cyclohexan oder Petroleum-Fraktionen; oder halogenierte  
Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Trichlormethan,  
Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder  
Chlorbenzol; oder auch Ethylacetat, Triethylamin, Pyridin,  
15 Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethyl-  
phosphoramid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan.  
Ebenfalls können Mischungen der erwähnten Lösungsmittel  
verwendet werden.
- 20 Basen, welche für die beschriebenen Prozesse verwendet  
werden können, sind im allgemeinen anorganische oder  
organische Basen. Bevorzugt werden Alkalimetallhydroxide,  
zum Beispiel Natrium- oder Kaliumhydroxid,  
Erdalkalimetallhydroxide, zum Beispiel Bariumhydroxid,  
25 Alkalimetallcarbonate wie Natriumcarbonat oder  
Kaliumcarbonat, Erdalkalimetallcarbonate, wie  
Calciumcarbonat, oder Alkalimetall- oder  
Erdalkalimetallalkoxide wie Natrium- oder Kaliummethoxid,  
Natrium- oder Kaliummethoxid oder Kalium-*tert*-butoxid, oder  
30 organische Amine, z.B. Trialkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amine, wie  
Triethylamin, oder heterocyclische Amine, wie 1,4-  
Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-  
Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, 4-  
Dimethylaminopyridin, N-Methyl-piperidin oder N-  
35 Methylmorpholin. Es ist auch möglich, Alkalimetalle, wie  
Natrium, oder deren Hydride, wie Natriumhydrid, zu  
verwenden. Die erwähnten Basen können, wo dienlich, als  
säurebindendes Hilfsmittel verwendet werden.

Als Kupplungsreagenzien können dehydratisierende Reagenzien dienen, beispielsweise Carbodiimide, wie Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, oder Carbonylverbindungen, wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazolium-Verbindungen, wie 2-Ethyl-5-phenyl-isoxazolium-3-sulfonat, oder auch Propanphosphonsäureanhydrid oder iso-Butylchloroformiat oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) oder Diphenylphosphoramidat oder Methansulfonylchlorid, wenn angebracht in Gegenwart von Basen, wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin.

Die nachfolgenden Beispiele sollen zur Erläuterung der vorliegenden Erfindung dienen, diese aber in keiner Weise einschränken. Die erhaltenen Produkte werden in den nachstehenden Tabellen 3 und 4 angegeben.

Beispiel C-01

rac. N-(6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin

Zu einer Lösung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon (5 mmol) in Ethanol (10 ml) werden unter Rühren 2-Imino-4-thiobiuret (5 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch anschliessend während 16 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Essigester versetzt und das ausgefallene Produkt durch Abfiltrieren isoliert:  $t_R$  2.75 min (LC-1, ein Peak); ESI-MS (+/-):  $m/z$  239.25  $[M+H]^+$  / 237.24  $[M-H]^-$ .

2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-01)

Zu einer Lösung von 4-Isopropyl-cyclohexanon (5 mmol) in Diethylether (10 ml) wird bei Raumtemperatur Brom (5 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch während 30 min weitergerührt. Nach Zugabe von gesättigter

- 40 -

wässriger Natriumsulfit-Lösung (5 ml) wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Das als Rohprodukt erhaltene Bromketon wird ohne weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt mit 2-Imino-4-thiobiuret zur Reaktion gebracht.

Analog zur Herstellung von Beispiel C-01 werden ausgehend von den entsprechenden  $\alpha$ -Brom- oder  $\alpha$ -Chlorketonen die Verbindungen gemäss Beispielen C-02 bis C-73 in Tabelle 3 hergestellt.

Die Bromierung der in den Beispielen C-02 bis C-17 verwendeten Ketone erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die  $\alpha$ -Bromketone werden generell als Rohprodukte ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

### 3-Butylcyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-05)

Eine Lösung von Kupferiodid (6.3 mmol) in Dimethylsulfid (12 ml) wird auf 50°C gekühlt. Unter Rühren wird eine Lösung von Butyllithium (6.2 mmol) zugetropft und während 5 bis 15 min weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf -78°C gekühlt und nachfolgend eine auf -78°C vorgekühlte Lösung von Cyclohex-2-enon (6 mmol), gelöst in Dimethylsulfid (1 ml), langsam zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei -78°C wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Das auf Raumtemperatur erwärmte Reaktionsgemisch wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand in Hexan aufgenommen, die Lösung wird filtriert und eingedampft. Nach Chromatographieren des Rückstands an Kieselgel mit Ethylacetat/ Hexan 1:4 wird reines 3-Butylcyclohexanon erhalten (Tetrahedron 1989, 45 (2), 425-434).



- 41 -

2-Brom-5-butyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-05)

Die Bromierung von 3-Butylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-tert-Butyl-6-chlorcyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-07)

10 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von Diisopropylamin (5.5 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran wird tropfenweise N-Butyllithium zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird auf -78°C gekühlt, und eine Lösung von 2-tert-Butylcyclohexanon (5 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) eingetragen, gefolgt von der Zugabe von p-Toluolsulfonylchlorid (5 mmol), gelöst ebenfalls in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml). Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und nach 30 min Rühren über Kieselgel mit Ether als Elutionsmittel filtriert. Nach Eindampfen im Vakuum wird 2-tert-Butyl-6-chlorcyclohexanon (760 mg) in 81% Ausbeute erhalten (Tet. Lett. 1999, 40(12), 2231-2234).

4,4-Dimethylcyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-11)

Eine Lösung von 4,4-Dimethyl-cyclohex-2-enon (3 mmol) in Ethylacetat wird über Nacht bei Raumtemperatur an Pd/C (0.05 mmol) mit Wasserstoff unter Normaldruck hydriert. Filtrieren über Celite und nachfolgendes Eindampfen ergibt 4,4-Dimethyl-cyclohexanon (355 mg) in 94% Ausbeute (J. Org. Chem. 2001, 66 (3), 733-738).

2-Brom-4,4-dimethylcyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-11)

Die Bromierung von 4,4-Dimethylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-sec-Butyl-6-chlor-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-18)

Die Chlorierung von 2-sec-Butylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

10 3-Chlor-bicyclohexyl-1'-en-2-on (Ausgangsprodukt für Beispiel C-19)

Die Chlorierung von 2-(1-Cyclohexenyl)cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-Benzyl-6-chlor-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-20)

20 Die Chlorierung von 2-Benzylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

25 2-Allyl-6-chlor-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-21)

Die Chlorierung von 2-Allylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-Chlor-6-phenyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-22)

35 Die Chlorierung von 2-Phenylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung

- 43 -

wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

5 Ethyl (3-Chlor-2-oxo-cyclohexyl)-acetat (Ausgangsprodukt für Beispiel C-23)

Die Chlorierung von Ethyl (2-Oxo-cyclohexyl)-acetat erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung  
10 umgesetzt.

3-(3-Chlor-2-oxo-cyclohexyl)-propionitril (Ausgangsprodukt für Beispiel C-24)

Die Chlorierung von 2-Oxo-1-cyclohexanpropionitril erfolgt  
15 in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

20 2-Chlor-6-methyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-25)

Die Chlorierung von 2-Methylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung  
25 wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2,2-Dimethyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-26)  
Eine Suspension von Kaliumhydrid (5.5 mmol) und 2-  
30 Methylcyclohexanon (5 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) wird während 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man tropft langsam Triethylboran (6.25 mmol) zu und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von Methyljodid wird weitere 8 Stunden gerührt, die Reaktion anschliessend  
35 mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und

- 44 -

im Vakuum zur Trockene eingengt und ergeben die Titelverbindung, welche ohne ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden kann (JACS 1985, 107, 19, 5391-5396).

- 5 6-Brom-2,2-dimethyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-26)

Die Bromierung von 2,2-Dimethyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung  
10 wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-Ethyl-2-methyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-27)

- 15 Die Alkylierung von 2-Methylcyclohexanon mit Ethyliodid erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2,2-Dimethyl-cyclohexanon beschrieben.

- 20 6-Brom-2-ethyl-2-methyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-27)

Die Bromierung von 2-Ethyl-2-methyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung  
25 wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-Isobutyl-2-methyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-28)

- 30 Die Alkylierung von 2-Methylcyclohexanon mit 1-Iod-2-methyl-propan erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2,2-Dimethyl-cyclohexanon beschrieben.

- 35 6-Brom-2-isobutyl-2-methyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-28)

Die Bromierung von 2-Isobutyl-2-methyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung

- 45 -

wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

5 2-Methyl-2-propyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-29)

Die Alkylierung von 2-Methylcyclohexanon mit 1-Iodpropan erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2,2-Dimethyl-cyclohexanon beschrieben.

10 6-Brom-2-methyl-2-propyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-29)

Die Bromierung von 2-Methyl-2-propyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-15 4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Beispiel C-30

20 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-ethylester

Analog zur Herstellung von Beispiel C-01 wird 3-Brom-2-oxo-cyclohexancarbonsäureethylester mit 2-Imino-4-thiobiuret zur Titelverbindung umgesetzt.

25

3-Brom-2-oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester

(Ausgangsprodukt für Beispiel C-30)

Die Bromierung von 2-Oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 30 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure

35 Eine Suspension von 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-ethylester (5 mmol) und Natriumhydroxid (20 mmol) in Methanol/ Wasser (4:1, 10 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man stellt

- 46 -

durch Zugabe von 25% Chlorwasserstoffsäure auf pH 5 und  
filtriert das ausgefallene Produkt ab. Auf diese Weise  
erhält man die Titelverbindung (671 mg) in 56% Ausbeute:  $t_R$   
0.64 min (LC-1); ESI-MS (+/-):  $m/z$  241.49  $[M+H]^+$  / 239.37  
5  $[M-H]^-$ .

## Beispiel C-31

2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-  
benzylamid und sein Formiat

10 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure  
(0.1 mmol), Diisopropylethylamin (0.2 mmol), O-  
(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-  
hexafluorophosphat (0.1 mmol) und Benzylamin (0.2 mmol)  
werden in Dimethylformamid (0.5 ml) gelöst und über Nacht  
15 bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des  
Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Essigester  
(1 ml) und 1M wässriger Natronlauge (0.5 ml) verteilt. Man  
trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über  
Natriumsulfat, dampft das Lösungsmittel ab und erhält die  
20 reine Titelverbindung mittels präparativer HPLC (Waters  
Prep LC ausgerüstet mit einem Waters 600 Controller, Waters  
2767 Sample Manager, Waters 996 Massenspektrometer und  
Photodioden-Array Detektor).

25 Analog zu Beispiel C-31 werden die Verbindungen der in  
Tabelle 3 aufgeführten Beispiele C-32 bis C-41 durch  
Reaktion von 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-  
carbonsäure mit den entsprechenden Aminen in Gegenwart  
eines Kupplungsreagenzes wie O-(Benzotriazol-1-yl)-  
30 N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat  
hergestellt.

## Beispiel C 42

2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-  
35 ethylester

Analog zur Herstellung von Beispiel C-01 wird 3-Brom-4-oxo-  
cyclohexancarbonsäure-ethylester mit 2-Imino-4-thiobiuret  
zur Titelverbindung umgesetzt.

3-Brom-4-oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester

(Ausgangsprodukt für Beispiel C-42)

Die Bromierung von 4-Oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

10 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure

Analog zur Herstellung von 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure wird 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-ethylester zur Titelverbindung verseift:  $t_R$  2.49 min (LC-1); ESI-MS (+/-):  
15  $m/z$  241.04  $[M+H]^+$  / 238.39  $[M-2H]^-$ .

Analog zu Beispiel C-31 werden die Verbindungen der in Tabelle 3 aufgeführten Beispiele C-43 bis C-46 durch Reaktion von 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure mit den entsprechenden Aminen in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes wie O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat hergestellt.

25 Beispiel C-47

N-(Tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-cyclohexan)-guanidin und sein Formiat

Analog zur Herstellung von Beispiel C-01 wird 2-Brom-spiro[5.5]undecan-1-on mit 2-Imino-4-thiobiuret zur Titelverbindung umgesetzt.

2-Brom-spiro[5.5]undecan-1-on (Ausgangsprodukt für Beispiel C-47)

Die Bromierung von Spiro[5.5]undecan-1-on erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Spiro[5.5]undecan-1-on (Vorprodukt für Beispiel C-47)

Zu einer Lösung von Cyclohexanon (5 mmol) und Kalium-tert-butanolat (10 mmol) in Toluol (7.5 ml) wird Dibrompentan (5  
5 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch während 48 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird 25% Chlorwasserstoffsäure zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen ergeben nach Trocknen über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels  
10 im Vakuum und Chromatographieren des Rückstandes an Kieselgel (Ethylacetat/ Heptan, 1:5) reines Spiro[5.5]undecan-1-on (Tetrahedron 1964, 20, 2553-2573):  
 $t_R$  1.90 min. (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  167.27  $[M+H]^+$ .

## 15 Beispiel C-48

N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-cyclohexan)-guanidin und sein Hydrobromid Salz

Die Titelverbindung wird ausgehend von 4-Phenyl-spiro[5.5]undecan-1-on an Stelle von Spiro[5.5]undecan-1-on  
20 in analoger Weise wie N-(Tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-cyclohexan)-guanidin hergestellt.

4-Phenyl-spiro[5.5]undecan-1-on (Vorprodukt für Beispiel C-48)

25 Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von Spiro[5.5]undecan-1-on beschrieben:  $t_R$  1.92 min (LC-2); ESI-MS(+):  $m/z$  243.36  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (ppm,  $CDCl_3$ ): 7.3 (5H); 3.25 (1H); 2.8 (1H); 2.35 (1H); 2.2 (2H); 1.95 (3H); 1.75 (2H); 1.65 (2H); 1.4 (4H);  
30 1.15 (1H).

4,4-Diphenylcyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-49)

Die Herstellung von 4,4-Diphenylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 4,4-dimethylcyclohexanon beschrieben:  $t_R$  3.68 min (LC-1); ESI-MS(-):  $m/z$  249.00  $[M-H]^-$ .



- 49 -

2-Brom-4,4-diphenylcyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-49)

Die Bromierung von 4,4-Diphenylcyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

3-Brom-4-oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäureethylester  
(Ausgangsprodukt für Beispiel C-50)

Die Bromierung von 4-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäureethylester erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

3-Brom-4-oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonitril  
(Ausgangsprodukt für Beispiel C-51)

Die Bromierung von 4-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonitril erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

3-Brom-4-arylcyclohexanon (Ausgangsprodukte für die Beispiele C-52 bis C-66)

Die Bromierung der 4-Arylcyclohexanon Derivate (Vorstufen zu den Beispielen C-52 bis C-66) erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Herstellung der 4-Arylcyclohexanon Derivate (Vorprodukte für die Beispiele C-54 bis C-66):

1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-8-yl-trifluormethansulfonsäureester

- 50 -

- Zu einer auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (1M in Tetrahydrofuran, 1.1 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran werden 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-on (1 mmol), gelöst in Tetrahydrofuran (2 ml) gegeben.
- 5 Man rührt 1.5 Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  weiter und tropft dann eine Lösung von N-Phenyl-trifluormethansulfonimid (1.07 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) zu. Anschliessend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschliessend im Vakuum entfernt. Nach Trocknen des
- 10 Rückstandes im Vakuum wird 1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-8-yl-trifluormethan-sulfonsäureester erhalten, welcher ohne zusätzliche Aufreinigung sofort weiter umgesetzt wird (Tetrahedron 1999, 55, 14479-14490):  $^1\text{H}$  NMR (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.65 (1H); 4 (4H); 2.55 (2H); 2.4 (2H); 1.9 (2H).
- 15 4-(4-Fluor-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-54)
- a) 8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en:  
In einem mit Argon beschickten Kolben werden 2M
- 20 Natriumcarbonat (4.8 mmol), 1,2-Dimethoxyethan (8 ml), 4-Fluor-phenylboronsäure (2.8 mmol), Lithiumchlorid (6 mmol), 1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-8-yl-trifluormethan-sulfonsäureester (2 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0.1 mmol) zusammengegeben und über
- 25 Nacht bei  $80^{\circ}\text{C}$  gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand in Dichlormethan/ 2M wässrige Natriumcarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschliessend über Natriumsulfat
- 30 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Aus dem Rückstand wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/ Heptan 1:4) reines 8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en isoliert (Synthesis 1993, 735-762):  $t_{\text{R}}$  3.61 min (LC-1); ESI-MS(+):  $m/z$  235.34  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$
- 35 NMR (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.35 (2H); 6.95 (2H); 5.9 (1H); 4.05 (4H); 2.65 (2H); 2.45 (2H); 1.9 (2H).

- 51 -

b) 8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan:

8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en wird an Pd/C mit Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite und Abdampfen des Lösungsmittels wird 8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan in quantitativer Ausbeute erhalten:  $t_R$  3.65 min (LC-1); ESI-MS(+):  $m/z$  237.26  $[M+H]^+$ .

c) 4-(4-Fluor-phenyl)-cyclohexanon:

8-(4-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (2 mmol) wird in Dioxan (6.5 ml) gelöst und mit 3 ml 50% wässriger Schwefelsäure unter Rühren bei Raumtemperatur während 5 Stunden behandelt. Nach Verdünnen mit Wasser (12 ml) wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Aus den vereinigten organischen Phasen wird, nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittel im Vakuum, die rohe Titelverbindung erhalten (Tetrahedron 1998, 54, 15509-15524):  $t_R$  3.44 min (LC-1); ESI-MS(+):  $m/z$  193.29  $[M+H]^+$ .

Die Herstellung der Vorprodukte für die Beispiele C-55 bis C-66 erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 4-(4-Fluor-phenyl)-cyclohexanon beschrieben.

4-o-Tolyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-55)

$^1H$  NMR (ppm,  $CDCl_3$ ): 7.3 (2H); 7.1 (2H); 3.15 (1H); 2.45 (4H); 2.35 (3H); 2.1 (2H); 1.85 (2H); 1.65 (2H); 1.4 (4H); 1.15 (1H).

4-(2-Ethyl-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-56)

$t_R$  3.62 min (LC-1); ESI-MS (+):  $m/z$  203.29  $[M+H]^+$ .

4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-57)

$t_R$  3.43 min (LC-1); ESI-MS (+):  $m/z$  235.28  $[M+H]^+$ .

- 52 -

- 4-(4-Cyano-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-58)  
 $t_R$  1.92 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  200.33  $[M+H]^+$ .
- 5 4-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-59)  
 $t_R$  2.46 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  311.29  $[M+H]^+$ .
- 4-p-Tolyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-60)  
10  $t_R$  2.11 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  189.32  $[M+H]^+$ .
- 4-m-Tolyl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-61)  
 $t_R$  2.12 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  189.32  $[M+H]^+$ .
- 15 4-(3-Methoxy-phenyl)cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-62)  
 $t_R$  2.08 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  205.35  $[M+H]^+$ .
- 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-63)  
20  $t_R$  2.26 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  209.23  $[M+H]^+$ .
- 4-(3-Fluor-phenyl)-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-64)  
25  $t_R$  2.11 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  193.26  $[M+H]^+$ .
- 4-Thiophen-2-yl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-65)  
 $t_R$  2.05 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  219.29  $[M+H]^+$ .
- 30 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel C-66)  
 $t_R$  2.05 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  181.23  $[M+H]^+$ .
- 2-Brom-5,5-dimethyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für  
35 Beispiel C-67);

- 53 -

2-Brom-5-ethyl-5-methyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-68) und

2-Brom-5-methyl-5-phenyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-69)

- 5 Die Bromierung von 3,3-Dimethyl-cyclohexanon, 3-Ethyl-3-methyl-cyclohexanon, beziehungsweise 3-Methyl-3-phenyl-cyclohexanon (Vorstufen zu den Beispielen C-67 bis C-69) erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die
- 10 Titelverbindungen werden als Rohprodukte ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-Brom-5,5-dimethyl-4-phenyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-70)

- 15 Die Bromierung von 3,3-Dimethyl-4-phenyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

20

3,3-Dimethyl-4-phenyl-cyclohexanon (Vorstufe für Beispiel C-70)

- Lithiumchlorid (0.6 mmol) und Kupferiodid (0.3 mmol) werden unter Argon in trockenem Tetrahydrofuran (18 ml) vorgelegt.
- 25 Bei 0°C wird 3-Methyl-4-phenylcyclohex-2-enon (3 mmol) zugegeben und während 10 min bei dieser Temperatur weitergerührt. Anschliessend wird eine Lösung von Methylmagnesiumbromid (3.6 mmol) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch unter Rühren während 3 Stunden bei 0°C
- 30 gehalten. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gestoppt. Das Gemisch wird mit Diethylether extrahiert. Aus den vereinigten organischen Phasen wird nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum die
- 35 Titelverbindung erhalten (*J. Organom. Chem.* 1995, 502, C5-C7):  $t_R$  2.36 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  203.35  $[M+H]^+$ .

- 54 -

2-Brom-3-methyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-71)

Eine Lösung von N-Bromsuccinimid (0.48 mmol) und Natriumacetat (0.04 mmol) in THF/ Wasser (1:1, 5.2 ml) wird  
5 auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit Trimethyl-(3-methyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan (0.4 mmol, 80% rein) versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht weiter. Nach Zugabe von Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert. Aus den vereinigten organischen  
10 Phasen wird nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittel im Vakuum die Titelverbindung erhalten (JOC 1997, 62, 19, 6692-6696).

Trimethyl-(3-methyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan (Vorprodukt  
15 für Beispiel C-71)

Lithiumchlorid (2 mmol) und Kupferiodid (1 mmol) werden unter Argon in Tetrahydrofuran (5.6 ml) vorgelegt und auf  
-78°C gekühlt. Man gibt Cyclohex-2-enon (1 mmol), sowie Trimethylsilylchlorid (1.1 mmol) zu und rührt die Lösung  
20 während 10 min weiter. Anschliessend wird langsam eine Lösung von Methylmagnesiumbromid (1.2 mmol) zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren bei -78°C wird gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  
25 Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt enthält gemäss LC-MS 80% Trimethyl-(3-methyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan und 20% der Ausgangsverbindung und wird ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt (J. Organom. Chem. 1995, 502,  
30 C5-C7): <sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 4.75(1H); 2.25(1H); 1.95(2H); 1.75(2H); 1.05(1H); 0.95 (3H); 0.2 (9H).

2-Brom-6-phenyl-cycloheptanon (Ausgangsprodukt für Beispiel C-72)

35 Die Bromierung von 3-Phenylcycloheptanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung

- 55 -

wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-tert-Butyl-6-chlor-4-phenyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt

5 für Beispiel C-73)

Die Chlorierung von 2-tert-Butyl-4-phenyl-cyclohexanon erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-tert-Butyl-6-chlor-cyclohexanon beschrieben. Die  
10 Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

2-tert-Butyl-4-phenyl-cyclohexanon (Vorstufe für Beispiel C-73)

a) Trimethyl-(4-phenyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan:

15 Zu einer Lösung von 4-Phenylcyclohexanon (10 mmol) in Hexan (10 ml) gibt man bei Raumtemperatur tropfenweise in Acetonitril (12.4 ml) gelöstes Natriumiodid (12.4 mmol), gefolgt von Triethylamin (12.4 mmol) und Trimethylchlorsilan (12.4 mmol). Nach zweistündigem Rühren  
20 werden kaltes Pentan und Eiswasser zugegeben. Die Wasserphase wird mit Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Trimethyl-(4-phenyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan  
25 (1.8 g) wird rein in 73% Ausbeute erhalten (Tetrahedron 1987, 43, 9, 2075-2088):  $t_R$  2.29 min (LC-2); ESI-MS (+):  $m/z$  247.27  $[M+H]^+$ .

b) 2-tert-Butyl-4-phenyl-cyclohexanon:

Trimethyl-(4-phenyl-cyclohex-1-enyloxy)-silan (7.27 mmol)  
30 und tert-Butylchlorid (7.85 mmol) werden in Dichlormethan unter Stickstoff vorgelegt und auf -45°C gekühlt. Es wird eine ebenfalls auf -45°C gekühlte Lösung von Titan-tetrachlorid (7.63 mmol) in Dichlormethan (3.6 ml) zugegeben und 3 Stunden bei dieser Temperatur  
35 weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Eiswasser gewaschen. Die organische Phase

- 56 -

wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (Ethylacetat/ Heptan 1:4) des Rückstandes liefert die Titelverbindung (250 mg) in 15% Ausbeute (*Angew Chem Int Ed Engl* 1978, 17, 1, 48-49). <sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.35 (5H); 3.15 (1H); 2.55 (1H); 2.4 (3H); 2.25 (1H); 2 (1H); 1.8 (1H); 1.05 (9H).

## Beispiel N-01

10 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester

Analog zur Herstellung von Beispiel C-01 wird 3-Bromo-4-oxo-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester mit 2-Imino-4-thiobiuret zur Titelverbindung umgesetzt. *t<sub>R</sub>* 2.55 min (LC-1); ESI-MS (+): *m/z* 298.25 [M+H]<sup>+</sup>.

15

3-Bromo-4-oxo-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester

(Ausgangsprodukt für Beispiel N-01)

Die Bromierung von 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

25 N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin  
(Abspaltung der Schutzgruppe aus dem Produkt gemäss Beispiel N-01, 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester)

2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester (9.6 mmol) wird in einer Lösung von Ethanol (10 ml) und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (3.8 ml) suspendiert und während 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren wird durch Zugabe von Ethylacetat zur klaren Lösung das Produkt ausgefällt. Der weisse Niederschlag wird abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und anschliessend im Vakuum getrocknet. Die Titelverbindung (1.63 g) wird rein als



- 57 -

Dihydrochlorid-Salz in 62% Ausbeute erhalten:  $t_R$  0.83 min (LC-1); ESI-MS (-):  $m/z$  232.23  $[M-H]^+$ .

#### Beispiel N-02

5 N-(5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

Zu einer Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin (0.1 mmol) und Cäsiumcarbonat (0.22 mmol) in Dimethylformamid (0.3 ml) wird 1-Bromhexan  
10 (0.11 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 2M Natronlauge (1 ml) wird das Gemisch mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und anschliessend eingedampft,  
15 wobei die Titelverbindung in reiner Form erhalten wird.

Analog zu Beispiel N-02 werden die Verbindungen der in Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-03 bis N-10 durch  
20 Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin mit den entsprechenden Alkylhalogeniden ("R'-Reagenzien") hergestellt.

#### Beispiel N-07

25 N-(5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepin-2-yl)-guanidin

Mittels einer alternativen Methode wird, analog zur Herstellung von Beispiel 1, 1-Benzyl-4-brom-azepan-3-on mit 2-Imino-4-thiobiuret zur Titelverbindung umgesetzt.

30 1-Benzyl-azepan-3-on (Vorprodukt für Beispiel N-07)

a) 5-(Benzyl-ethoxycarbonylmethyl-amino)-pentansäure:  
N-Benzylglycinethylester (1.87 ml) und 5-Bromvaleriansäure-ethylester (1.92 ml) werden in Dimethylformamid (100 ml) gelöst und in Gegenwart von Kaliumcarbonat (1.66 g) während  
35 2 Tagen bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet, und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über

- 58 -

Natriumsulfat werden die vereinigten organischen Phasen eingedampft. Aus dem erhaltenen Rückstand wird durch Chromatographieren an Kieselgel (Ethylacetat/ Heptan 1:5) 5-(Benzyl-ethoxycarbonylmethyl-amino)-pentansäure in 30% Ausbeute isoliert.

b) 1-Benzyl-azepan-3-on:

Eine Suspension von Kalium tert-Butylat (336 mg) in Toluol (2.5 ml) wird während 10 min am Rückfluss gekocht. Anschliessend wird 5-(Benzyl-ethoxycarbonylmethyl-amino)-pentansäure (695 mg) in Toluol (1 ml) langsam zur Suspension gegeben und nach beendeter Zugabe während 1.5 Stunden weiter gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird 25% Chlorwasserstoffsäure (1 ml) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 25% Chlorwasserstoffsäure (4x 1 ml) gewaschen. Die vereinigten salzsauren wässrigen Phasen werden anschliessend während 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit 2N Natronlauge basisch (pH 11) gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Der erhaltene Rückstand ergibt nach Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/ Heptane 1:5) und ergibt die gewünschte Titelverbindung (197 mg) in 45 % Ausbeute (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1956, 29, 631-632; DE2206385).

1-Benzyl-4-brom-azepan-3-on (Ausgangsprodukt für Beispiel N-07)

Die Bromierung von 1-Benzyl-azepan-3-on erfolgt in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben. Die Titelverbindung wird als Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Beispiel N-11

N-(Pentanoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin-dihydrochlorid (0.1

- 59 -

mmol) in Dimethylformamid (0.7 ml) werden Diisopropylethylamin (0.22 mmol) und nachfolgend Pentanoylchlorid (0.11 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch während 16 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Zugabe von 2M Natronlauge (1 ml) wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen ergeben nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen zur Trockene die reine Titelverbindung.

10 Analog zu Beispiel N-11 werden die Verbindungen der in Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-13 bis N-33 durch Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin mit den entsprechenden Säurechloriden ("R'-Reagenzien") hergestellt.

15

Beispiel N-12

N-(5-But-3-enoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin-dihydrochlorid (0.1 mmol) in Dimethylformamid (0.7 mL) werden nacheinander Diisopropylethylamin (0.22 mmol), Vinylessigsäure (0.11 mmol) und Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (0.11 mmol) zugegeben, und das Reaktionsgemisch während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2M Natronlauge (1 ml) wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen ergeben nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen zur Trockene die reine Titelverbindung.

30

Analog zu Beispiel N-12 werden die Verbindungen der in Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-19 bis N-21 durch Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin mit den entsprechenden Carbonsäuren ("R'-Reagenzien") in Gegenwart von Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat als Kupplungsreagens durchgeführt.

35

- 60 -

## Beispiel N-22

2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-benzylester

5 Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin (0.1 mmol) und Diisopropylethylamin (0.22 mmol) in Dimethylformamid (0.7 ml) wird Benzylchloroformiat zugegeben und das Gemisch während 3 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung  
10 wird mit Ethylacetat extrahiert; die vereinigten organischen Phasen ergeben nach Trocknen über Natriumsulfat und vollständigem Abdampfen des Lösungsmittels die reine Titelverbindung.

15 Analog zu Beispiel N-22 wird die Verbindung des in Tabelle 4 aufgeführten Beispiels N-23 durch Reaktion von N-(4, 5, 6, 7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin mit Butylchlorformiat ("R'-Reagens") hergestellt.

## 20 Beispiel N-24

N-[5-(Propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)]-guanidin

Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin (0.1 mmol) und  
25 Diisopropylethylamin (0.22 mmol) in Dimethylformamid (0.7 ml) wird Propan-2-sulfonylchlorid zugegeben und das Gemisch während 16 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Zugabe von 2M Natronlauge (1 ml) wird mit Ethylacetat extrahiert; die vereinigten organischen Phasen ergeben nach  
30 Trocknen über Natriumsulfat und vollständigem Abdampfen des Lösungsmittels von der reinen Titelverbindung.

Analog zu Beispiel N-24 werden die Verbindungen der in Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-25 und N-26 durch  
35 Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin mit den entsprechenden Sulfonylchloriden ("R'-Reagenzien") hergestellt.

## Beispiel N-27

2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-phenylamid

Zu einer Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin Dihydrochlorid (0.1 mmol) in Dimethylformamid (0.5 ml) wird Diisopropylethylamin (0.2 mmol) und nach 5 min Phenylisocyanat (0.11 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 3 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschliessend wird gesättigte wässrige Natriumcarbonat-Lösung zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird die reine Titelverbindung erhalten.

Analog zu Beispiel N-27 werden die Verbindungen der in Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-28 und N-29 durch Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin Dihydrochlorid mit den "R'-Reagenzien" tert-Butylisocyanat, beziehungsweise Pentylisocyanat hergestellt.

## Beispiel N-30

2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-thiocarbonsäure-benzylamid

Benzylamin (0.1 mmol), gelöst in Dimethylformamid (0.3 ml), wird unter Argon zu einer Lösung von 1'-Thiocarbonyldimidazol (0.1 mmol) in Dimethylformamid (0.5 ml) gegeben. Nach 2.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden nacheinander eine Lösung von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin Dihydrochlorid (0.1 mmol) und Diisopropylethylamin (0.2 mmol) in Dimethylformamid dem Reaktionsgemisch beigegeben. Dieses wird weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend mit gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung gequenchet. Man extrahiert mit Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum

- 62 -

wird die reine Titelverbindung erhalten (*Bioog. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 337-340).

5 Analog zu Beispiel N-30 werden die Verbindungen der in  
Tabelle 4 aufgeführten Beispiele N-31 bis N-33 durch  
Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-  
2-yl)-guanidin Dihydrochlorid mit den entsprechenden Aminen  
in Gegenwart von 1'-Thiocarbonyldiimidazol hergestellt.

10 Präperative LC-MS

Präparative Trennungen von Substanzgemischen werden auf  
einer präperativen LC-MS Anlage (Waters Prep LC-MS  
ausgerüstet mit einem Waters 600 Controller, Waters 2767  
Sample Manager, Waters 996 Massenspektrometer und  
15 Photodioden-Array Detektor) durchgeführt. Verwendet wird  
eine Xterra Prep MS C18-Säule (5 µm Teilchengrösse, Länge  
50 mm, Durchmesser 19 mm), mit einem linearen Gradienten  
von Wasser/0.06% Ameisensäure (A) und Acetonitril/0.06%  
Ameisensäure (B) und einer Flussrate von 20 ml/min.

20

Analytische Methoden

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren werden auf einem Varian Oxford 300  
Spektrometer, bei 300 K gemessen; die chemische  
Verschiebung  $\delta$  wird in ppm Tieffeld verschoben vom Signal  
25 von Tetramethylsilan als Referenz angegeben, als interner  
Standard dienen die Restsignale von deuteriertem  
Dimetylsulfoxid ( $\delta$  (H) 2.49 ppm), deuteriertem Chloroform  
( $\delta$ (H) 7.24 ppm) und Deuteriumoxid.

Tabelle 2

<sup>1</sup>H-NMR Daten von ausgewählten Verbindungen der Formel I.

Beispiel	Chemische Verschiebung in ppm (Integral)	Lösungsmittel
C-02	8 (4H); 2.65 (3H); 2.15 (1H); 1.85 (2H); 1.4 (1H); 1 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-05	6.8 (4H); 2.5 (4H); 2.05 (1H); 1.85 (1H); 1.65 (1H); 1.3 (6H); 0.95 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-06	6.8 (4H); 2.75 (1H); 2.45 (4H); 1.8 (2H); 1.45 (2H); 1.2 (6H); 0.95 (3H)	D <sub>2</sub> O
C-09	8.1 (4H); 7.3 (4H); 7.2 (1H); 2.95 (2H); 2.75 (3H); 2 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-12	7 (4H); 2.75 (1H); 2.45 (1H); 2.25 (1H); 1.55 (1H); 1.15 (1H); 1.1 (3H); 1 (3H); 0.85 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-24	8.3 (4H); 7.4 (5H); 4.35 (2H); 4.25 (2H); 3.55 (2H); 2.9 (2H); 2.1 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-38	8.1 (1H); 7.65 (1H); 6.9 (4H); 3.5 (1H); 3.3 (1H); 1.95-1.5 (10H); 1.15 (5H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-42	8.1 (4H); 4.1 (2H); 2.85 (3H); 2.65 (2H); 2.1 (1H); 1.85 (1H); 1.15 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-50	8.1 (4H); 7.3 (5H); 4.05 (2H); 3.45 (1H); 3.1 (1H); 2.65 (1H); 2.4 (3H); 1.05 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-54	8.1 (4H); 7.35 (2H); 7.1 (2H); 3 (2H); 2.7 (3H); 2 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-57	8.1 (4H); 6.85 (3H); 3.75 (3H); 3.7 (3H); 2.95 (2H); 2.7 (3H); 2 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
C-71	2.8 (1H); 2.5 (2H); 1.85 (2H); 1.6 (1H); 1.3 (1H); 1.15 (3H)	CDCl <sub>3</sub>
N-07	8.3 (4H); 7.4 (5H); 4.35 (2H); 4.25 (2H); 3.55 (2H); 2.9 (2H); 2.05 (2H)	D <sub>2</sub> O
N-08	6.8 (4H); 3.05 (2H); 3 (2H); 2.7 (3H); 2.5 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
N-13	6.8 (4H); 4.5 (2H); 3.75 (2H); 2.95 (1H); 2.6 (1H); 2.5 (1H); 1 (6H)	DMSO-d <sub>6</sub>
N-22	7.3 (5H); 6.8 (4H); 5.1 (2H); 4.45 (2H); 3.7 (2H); 2.55 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
N-26	7 (4H); 4.2 (2H); 3.45 (2H); 2.9 (3H); 2.65 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>
N-29	6.8 (4H); 6.55 (1H); 4.3 (2H); 3.6 (2H); 3 (2H); 2.5 (2H); 1.4 (2H); 1.25 (4H); 0.85 (3H)	DMSO-d <sub>6</sub>
N-30	8.35 (1H); 7.25 (5H); 6.8 (4H); 4.85 (2H); 4.8 (2H); 4.1 (2H); 2.6 (2H)	DMSO-d <sub>6</sub>

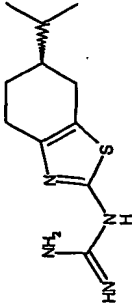
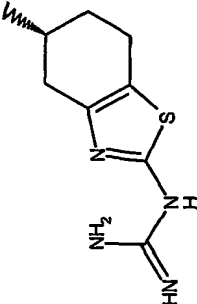
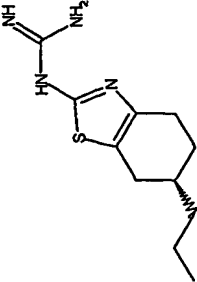
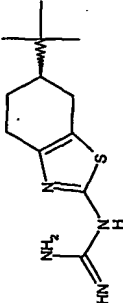
Die hergestellten Verbindungen werden mittels *reversed-phase* HPLC analysiert, und zwar auf einem Waters Alliance LC, ausgerüstet mit einem UV-Detektor und einem MassLynx NT  
5 Massenspektrometer.

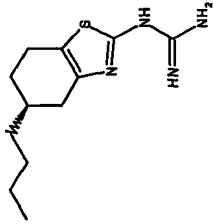
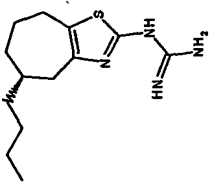
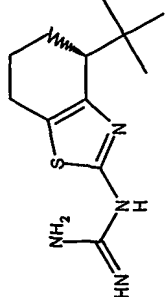
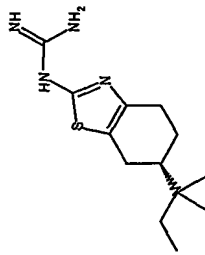
LC-1: GROM-SIL 120 ODS-4 HE HPLC-Säule (Teilchengrösse 3µm, Säulenlänge 30 mm, Durchmesser 2mm), mit einem linearen Gradienten mit Wasser/0.06% Ameisensäure (A) und  
10 Acetonitril/0.06% Ameisensäure (B) von 5% auf 95% B in 3 min. mit einer Flussrate von 0.75 ml/min.

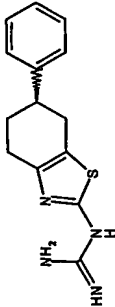
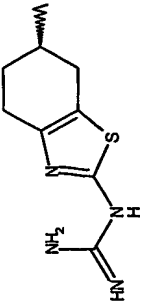
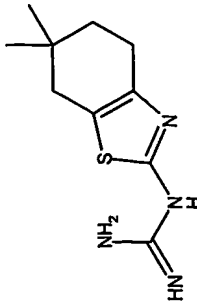
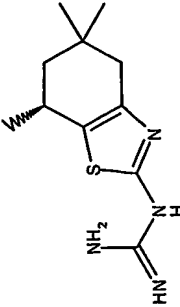
LC-2: XTerra MS C18 HPLC-Säule (Teilchengrösse 5µm, Säulenlänge 50 mm, Durchmesser 2.1 mm), mit einem linearen  
15 Gradienten mit Wasser/0.06% Ameisensäure (A) und Acetonitril/0.06% Ameisensäure (B) von 5% auf 95% B in 2.5 min. mit einer Flussrate von 0.75 ml/min.

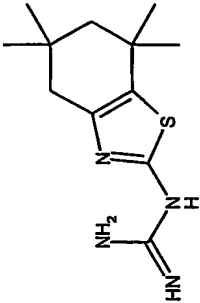
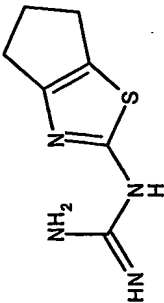
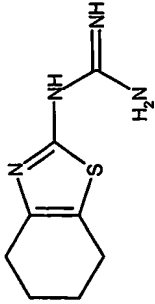
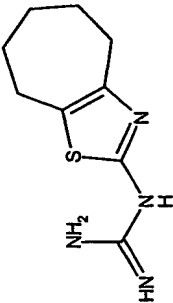


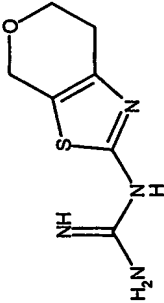
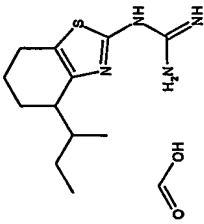
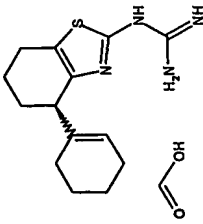
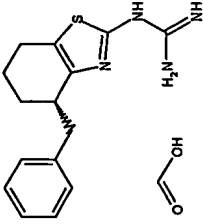
Tabelle 3: Analytische Daten von den Beispielen C-01 bis C-73

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	$t_R$ [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-01		N-(6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	4-Isopropyl-cyclohexanon	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S 238.4	2.75 (LC-1)	239.25/ 237.24
C-02		N-(5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	3-Methyl-cyclohexanon	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S 210.3	2.86 (LC-1)	211.25/ 209.26
C-03		N-(6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	4-n-Propyl-cyclohexanon	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S 238.4	2.79 (LC-1)	239.2/ 237.27
C-04		N-(6-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	4-tert-Butyl-cyclohexanon	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S 252.4	3.06 (LC-1)	253.28/ 251.36

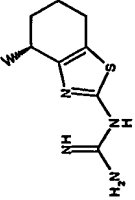
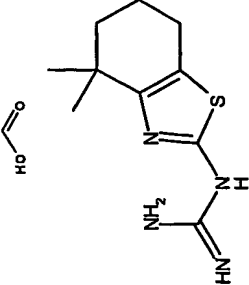
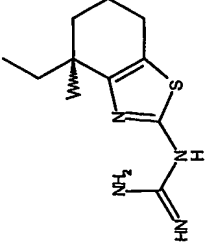
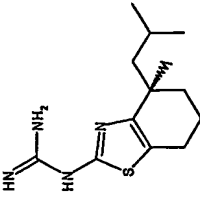
Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	$t_R$ [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten $m/z$ [ $M+H$ ] <sup>+</sup> / [ $M-H$ ] <sup>-</sup>
C-05		N-(5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	3-Butyl-cyclohexanon	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S 252.4	3.19 (LC-1)	253.31/ 251.32
C-06		N-(5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin	3-Butyl-cycloheptanon	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S 266.4	3.2 (LC-1)	267.35/ 265.36
C-07		N-(4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	2-tert-Butyl-cyclohexanon	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S 252.4	3.51 (LC-1)	253.37/ 251.45
C-08		N-[6-(1,1-Dimethyl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin	4-tert-Amyl-cyclohexanon	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S 266.4	2.82 (LC-1)	267.24/ 265.36

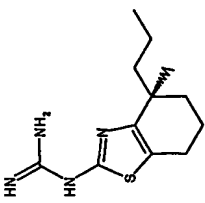
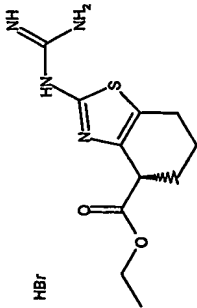
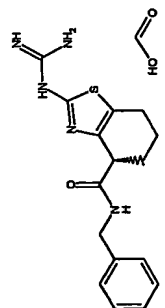
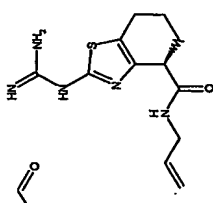
Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	$t_R$ [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten $m/z$ [ $M+H$ ] <sup>+</sup> / [ $M-H$ ] <sup>-</sup>
C-09		N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	4-Phenyl-cyclohexanon	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S 272.4	2.74 (LC-1)	273.20 / 271.30
C-10		N-(6-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	4-Methyl-cyclohexanon	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S 210.3	2.7 (LC-1)	211.24 / 209.19
C-11		N-(6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	4,4-Dimethyl-cyclohexanon	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S 224.3	3.28 (LC-1)	225.36 / 223.37
C-12		N-(5,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	3,3,5-Trimethyl-cyclohexanon	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S 238.4	3.34 (LC-1)	239.33 / 237.36

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	$t_R$ [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten $m/z$ [ $M+H$ ] <sup>+</sup> / [ $M-H$ ] <sup>-</sup>
C-13		N-(5,5,7,7-Tetramethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	3,3,5,5-Tetramethyl-cyclohexanon	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S 252.4	2.73 (LC-1)	253.21/ 251.26
C-14		N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl)-guanidin	Cyclopentanon	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S 182.2	2.83 (LC-1)	183.31/ 181.32
C-15		N-(4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	Cyclohexanon	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S 196.3	2.75 (LC-1)	197.22/ 195.34
C-16		N-(5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin	Cycloheptanon	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S 210.3	2.89 (LC-1)	211.25/ 209.26

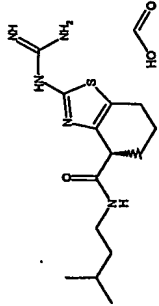
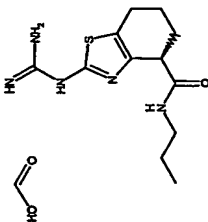
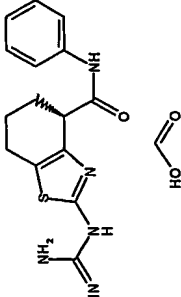
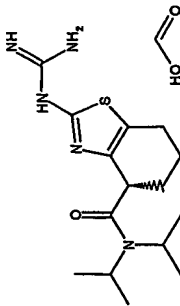
Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-17		N-(6,7-Dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-2-yl)-guanidin	Tetrahydro-pyran-4-on	C7H10N4OS 198.2	1.76 (LC-1)	199.27/ 197.31
C-18		N-(4-sec-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-sec-Butylcyclohexanon	C13H22N4O2S 298.4	3.09 (LC-1)	253.28/ 251.36
C-19		N-(4-Cyclohex-1-enyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-(1-Cyclohexenyl)cyclohexanon	C15H22N4O2S 322.4	3.13 (LC-1)	277.25/ 275.39
C-20		N-(4-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-Benzylcyclohexanon	C16H20N4O2S 332.4	3.09 (LC-1)	287.25/ 285.27

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> [M-H] <sup>-</sup>
C-21		N-(4-Allyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-Allyl-cyclohexanon	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 282.3	2.99 (LC-1)	237.26/ 235.71
C-22		N-(4-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-Phenyl-cyclohexanon	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 318.4	3.05 (LC-1)	273.66
C-23		(2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-yl)-essigsäure-ethyl ester Formiat	Ethyl (2-Oxo-cyclohexyl)-acetat	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S 328.4	1.54 (LC-2)	283.08
C-24		N-[4-(2-Cyano-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	2-Oxo-1-cyclohexanpropionitril	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 295.3	2.81 (LC-1)	250.08

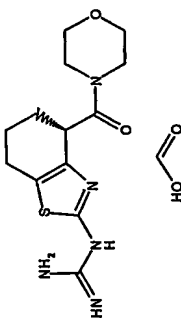
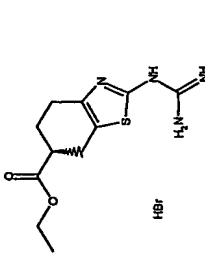
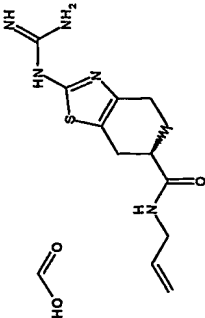
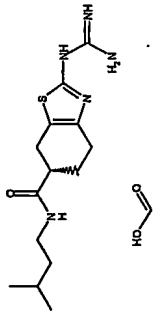
Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	$t_R$ [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-25		N-(4-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-Methyl-cyclohexanon	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 256.3	2.87 (LC-1)	211.33
C-26		N-(4,4-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	2,2-Dimethyl-cyclohexanon	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S 224.3	2.95 (LC-1)	225.92
C-27		N-(4-Ethyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	2-Ethyl-2-methyl-cyclohexanon	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S 238.3	2.99 (LC-1)	239.7
C-28		N-(4-Isobutyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	2-Isobutyl-2-methyl-cyclohexanon	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S 266.4	3.11 (LC-1)	267

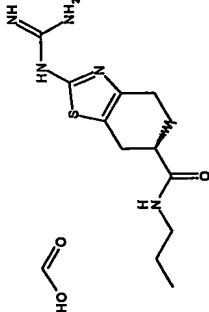
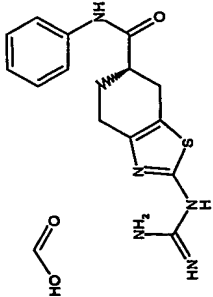
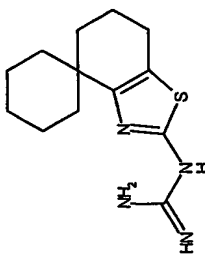
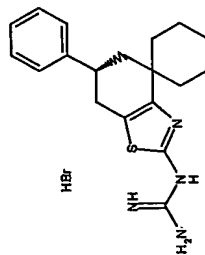
Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-29		N-(4-Methyl-4-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin cyclohexanon	2-Methyl-2-propyl- cyclohexanon	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S 252.4	3.07 (LC-1)	253.67
C-30		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-ethylester Hydrobromid	2-Oxo-cyclohexancarb- onsäure- ethylester	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 349.2	1.54 (LC-2)	269.01 / 267.22
C-31		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-benzylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 375.4	1.45 (LC-2)	330.26 / 328.16
C-32		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-allylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 325.4	1.18 (LC-2)	280.18 / 278.18

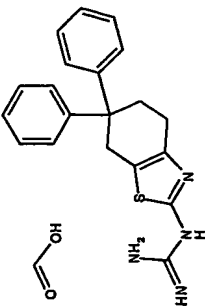
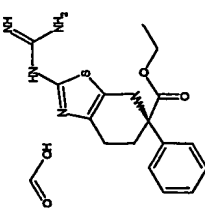
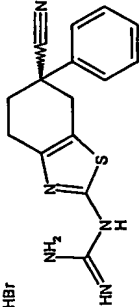
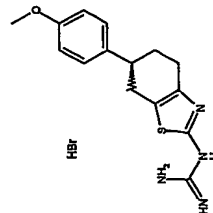


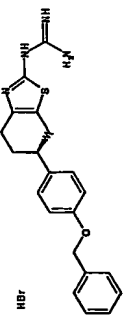
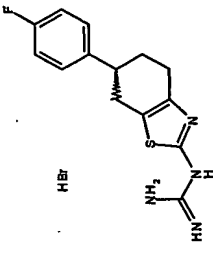
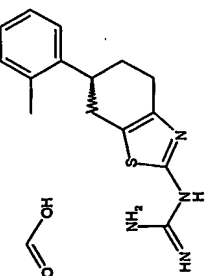
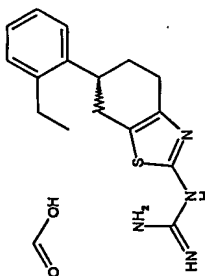
Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	$t_R$ [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten $m/z$ [ $M+H$ ] <sup>+</sup> / [ $M-H$ ] <sup>-</sup>
C-33		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carboxylic acid-(3-methylbutyl)-amid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carboxylic acid	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 355.5	1.43 (LC-2)	310.27 / 308.23
C-34		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carboxylic acid-propylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carboxylic acid	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 327.4	1.25 (LC-2)	282.19 / 280.21
C-35		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carboxylic acid-phenylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carboxylic acid	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 361.4	1.44 (LC-2)	316.19 / 314.15
C-36		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carboxylic acid-diisopropylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carboxylic acid	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 369.488	1.53 (LC-2)	324.15 / n.a.

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
C-37		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-dipropylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 369.5	1.53 (LC-2)	324.28/ 322.24
C-38		N-[4-(Piperidin-1-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 353.4	1.37 (LC-2)	308.29/ 306.26
C-39		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-methylphenethylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 403.5	1.55 (LC-2)	358.22/ 356.25
C-40		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-butyl-ethylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 369.5	1.51 (LC-2)	324.28/ 322.24

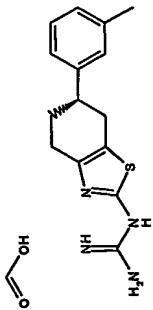
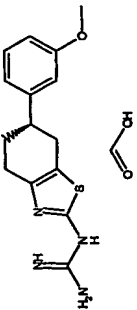
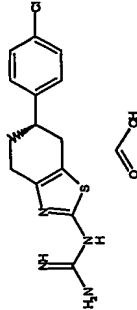
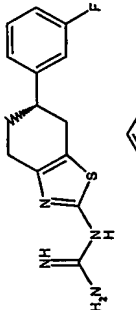
Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
<b>C-41</b>		N-[4-(Morpholin-4-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 355.4	1.21 (LC-2)	310.20/ 308.23
<b>C-42</b>		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-ethylester Hydrobromid	4-Oxo-cyclohexancarb- onsäure- ethylester	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 349.2	2.76 (LC-1)	270.59/ 266.22
<b>C-43</b>		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-allylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 325.4	1.2 (LC-2)	280.15/ 278.18
<b>C-44</b>		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 355.5	1.46 (LC-2)	310.33/ 308.29

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
<b>C-45</b>		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-propylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 327.4	1.27 (LC-2)	282.12
<b>C-46</b>		2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-phenylamid Formiat	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 361.4	1.46 (LC-2)	316.25/ 314.15
<b>C-47</b>		N-(Tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-cyclohexan)-guanidin	Spiro[5.5]undecan-1-on	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S 264.4	1.69 (LC-2)	265.63/ 263.24
<b>C-48</b>		N-(6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-cyclohexan)-guanidin Hydrobromid	4-Phenyl-spiro[5.5]undecan-1-on	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>4</sub> S 421.4	1.85 (LC-2)	341.54/ 339.24

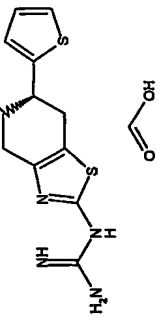
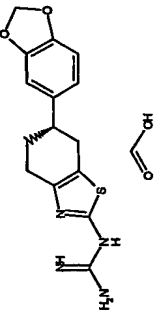
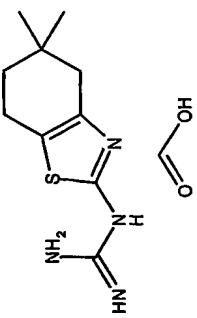
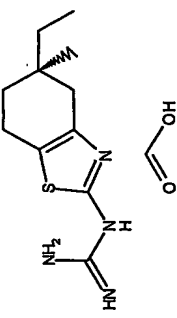
Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
<b>C-49</b>		N-(6,6-Diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	4,4-Diphenyl-cyclohexanon	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 394.5	3.15 (LC-1)	349.24/ 347.44
<b>C-50</b>		2-Guanidino-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-ethylester Formiat	4-Oxo-1-phenyl-cyclohexanocarbonsäure-ethylester	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S 390.5	1.75 (LC-2)	345.36
<b>C-51</b>		N-(6-Cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Hydrobromid	4-Cyano-4-phenylcyclohexanon	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>5</sub> S 378.3	2.92 (LC-1)	298.1/ 295.97
<b>C-52</b>		N-[6-(4-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Hydrobromid	4-(4-Methoxy-phenyl)cyclohexanon	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 383.3	3.0 (LC-1)	303.25/ 301.26

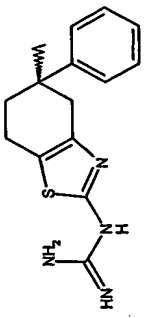
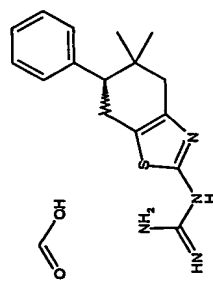
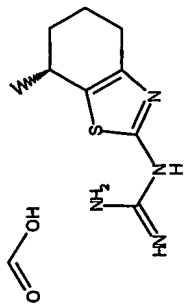
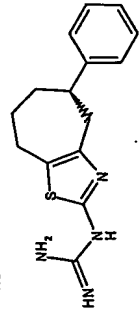
Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	$t_R$ [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
<b>C-53</b>		N-[6-(4-Benzoyloxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Hydrobromid	4-(4-Benzyl-oxyphenyl)cyclohexanon	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> 459.4	3.24 (LC-1)	379.26
<b>C-54</b>		N-[6-(4-Fluor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Hydrobromid	4-(4-Fluor-phenyl)-cyclohexanon	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> BrFN <sub>4</sub> S 371.3	3.04 (LC-2)	291.26 / 289.33
<b>C-55</b>		N-(6-o-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	4-o-Tolyl-cyclohexanon	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 332.4	3.42 (LC-2)	286.25
<b>C-56</b>		N-[6-(2-Ethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(2-Ethyl-phenyl)-cyclohexanon	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 346.4	3.13 (LC-2)	301.33 / 299.4

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	$t_R$ [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten $m/z$ [ $M+H$ ] <sup>+</sup> / [ $M-H$ ] <sup>-</sup>
<b>C-57</b>		N-[6-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-cyclohexanon	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S 378.4	3.44 (LC-2)	333.2
<b>C-58</b>		N-[6-(4-Cyano-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(4-Oxo-cyclohexyl)-benzonitril	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 343.4	1.59 (LC-2)	298.17/ 296.26
<b>C-59</b>		N-[6-(3,5-Bis-trifluormethyl-4-(3,5-Bis-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanon	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 454.4	1.88 (LC-2)	408.99/ 407.15
<b>C-60</b>		N-(6-p-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	4-p-Tolyl-cyclohexanon	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 332.4	1.68 (LC-2)	287.15

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
<b>C-61</b>		N-(6-m-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	3-m-Tolyl-cyclohexanon	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 332.4	1.73 (LC-2)	287.22
<b>C-62</b>		N-[6-(3-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(3-Methoxy-phenyl)cyclohexanon	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 348.4	1.73 (LC-2)	303.2 / 301.35
<b>C-63</b>		N-[6-(4-Chlor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexanon	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 352.8	1.85 (LC-2)	307.15 / 305.13
<b>C-64</b>		N-[6-(3-Fluor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin Formiat	4-(3-Fluor-phenyl)-cyclohexanon	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 336.4	1.55 (LC-2)	290.91 / 289.25



Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	$t_R$ [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten $m/z$ [ $M+H$ ] <sup>+</sup> / [ $M-H$ ] <sup>-</sup>
<b>C-65</b>		N-(6-Thiophen-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	4-Thiophen-2-yl- cyclohexanon	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 324.4	1.61 (LC-2)	279.13/ 277.22
<b>C-66</b>		N-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	Benzo[1,3]diox ol-5-yl- cyclohexanon	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S 362.4	1.66 (LC-2)	317.02
<b>C-67</b>		N-(5,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	3,3-Dimethyl- cyclohexanon	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 270.3	2.92 (LC-2)	225.34
<b>C-68</b>		N-(5-Ethyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	3-methyl- cyclohexanon	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 284.4	2.97 (LC-1)	239.25/ 237.2

Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	$t_R$ [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten $m/z$ [ $M+H$ ] <sup>+</sup> / [ $M-H$ ] <sup>-</sup>
<b>C-69</b>		N-(5-Methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	3-Methyl-3-phenyl-cyclohexanon	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 332.4	3.01 (LC-2)	286.45
<b>C-70</b>		N-(5,5-Dimethyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	3,3-Dimethyl-4-phenyl-cyclohexanon	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 346.4	1.85 (LC-2)	301.33/ 299.35
<b>C-71</b>		N-(7-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin Formiat	2-Brom-3-methyl-cyclohexanon	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 256.3	2.84 (LC-1)	211.24
<b>C-72</b>		N-(5-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin Hydrobromid	2-Brom-6-phenyl-cycloheptanon	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> S 367.3	3.05 (LC-2)	287.34/ 285.42

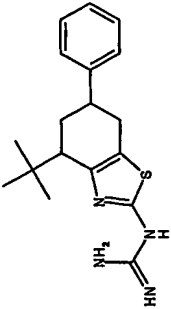
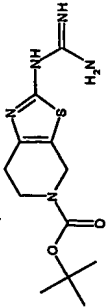
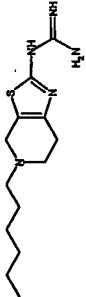
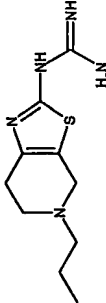
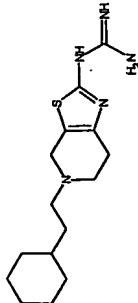
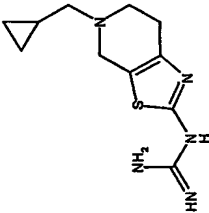
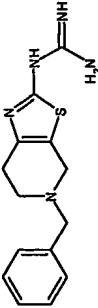
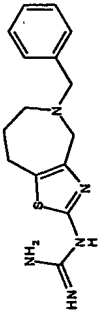
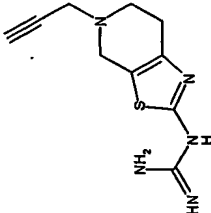
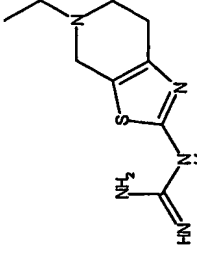
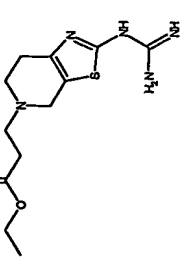
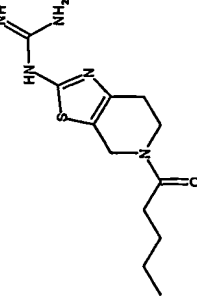
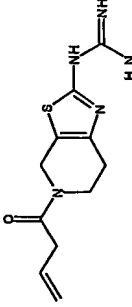
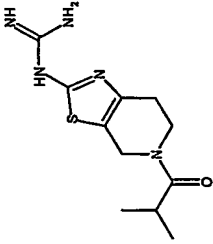
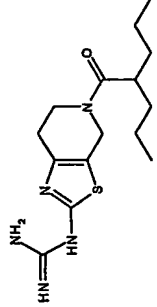
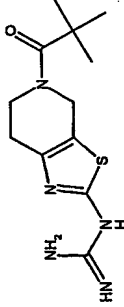
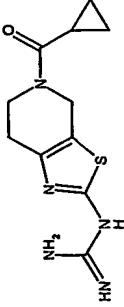
Beispiel	Struktur	Name	Ausgangs- produkt	Summenformel Molekular- gewicht	$t_R$ [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten $m/z$ [ $M+H$ ] <sup>+</sup> / [ $M-H$ ] <sup>-</sup>
C-73		N-(4-tert-Butyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl)-guanidin	2-tert-Butyl-6-chlor-4-phenyl-cyclohexanon	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> S 328.5	1.85 (LC-2)	329.25/ 327.27

Tabelle 4: Analytische Daten von den Beispielen N-01 bis N-33

Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-01		2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester		C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 297.4	2.88 (LC-1)	298.22/ 296.29
N-02		N-(5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	1-Bromhexan	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> S 281.4	0.94 (LC-1)	282.18/ 280.33
N-03		N-(5-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	1-Brompropan	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S 239.3	0.85 (LC-1)	240.18/ 238.31
N-04		N-[5-(2-Cyclohexyl-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	(2-Bromethyl)-cyclohexan	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> S 307.5	0.95 (LC-1)	308.28/ 306.42

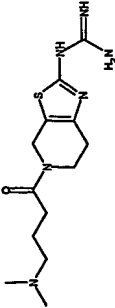
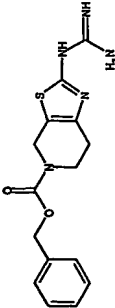
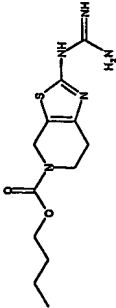
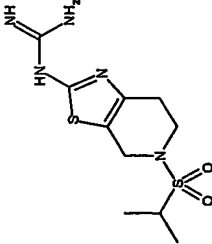
Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-05		N-(5-Cyclopropylmethyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	Brommethyl- cyclopropan	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S 251.3	0.86 (LC-1)	252.16/ 250.25
N-06		N-(5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	Benzylbromid	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S 287.4	2.67 (LC-1)	288.22/ 286.16
N-07		N-(5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepin-2-yl)-guanidin	Benzylbromid	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> S 301.4	0.9 (LC-1)	302.12/ 300.02
N-08		N-(5-Prop-2-ynyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	Propargylbromid	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> S 235.3	0.83 (LC-1)	236.16/ 234.25

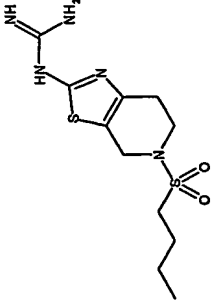
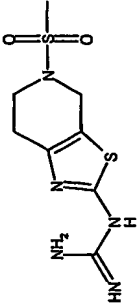
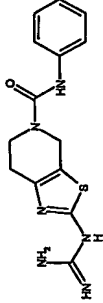
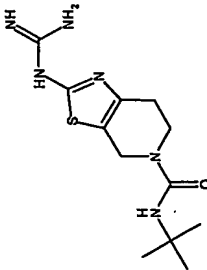
Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-09		N-(5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	1-Bromethan	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> S 225.3	0.86 (LC-1)	226.20 / 227.07
N-10		3-(2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-propionsäure-ethylester	Ethyl-3-bromopropionat	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 297.4	0.84 (LC-1)	298.18 / 296.35
N-11		N-(5-Pentanyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	Pentanoylchlorid	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 281.4	2.46 (LC-1)	282.21 / 280.32
N-12		N-(5-But-3-enyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	Vinyllessigsäure	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 265.3	0.82 (LC-1)	266.21 / 264.29

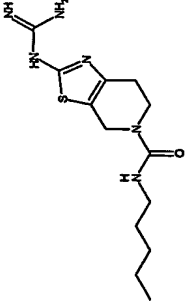
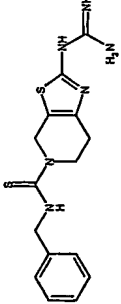
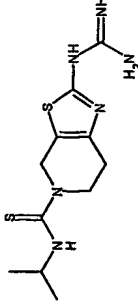
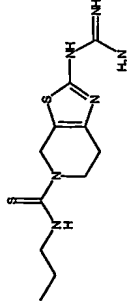
Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-13		N-(5-Isobutyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	Isobutylchlorid	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O 267.3	0.81 (LC-1)	268.20/ 266.32
N-14		N-[5-(2-Propyl-pentanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	2-Propyl-pentanoyl-chlorid	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O 323.5	2.56 (LC-1)	324.28/ 322.31
N-15		N-[5-(2,2-Dimethyl-propionyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	2,2-Dimethyl-propionylchlorid	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O 281.4	2.47 (LC-1)	282.18/ 280.31
N-16		N-(5-Cyclopropan-carbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	Cyclopropanecarbonylchlorid	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O 265.3	0.82 (LC-1)	266.19/ 264.24

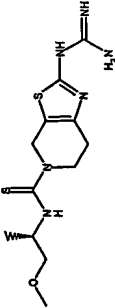
Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-17		N-[5-(3-Methyl-butyl)- 4,5,6,7-tetrahydro- thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]- guanidin	3-Methyl- butyrylchlorid	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O 281.4	0.83 (LC-1)	282.25/ 280.33
N-18		N-(5-Phenylacetyl-4,5,6,7- tetrahydro-thiazolo[5,4- c]pyridin-2-yl)-guanidin	Phenylacetyl chlorid	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O 315.4	2.49 (LC-1)	316.15/ 314.25
N-19		N-[5-(2-Methoxy-acetyl)- 4,5,6,7-tetrahydro- thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]- guanidin	Methoxy- essigsäure	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 269.3	0.83 (LC-1)	270.20/ 268.34
N-20		[3-(2-Guanidino-6,7- dihydro-4H-thiazolo[5,4- c]pyridin-5-yl)-3-oxo-propyl]- carbaminsäure-tert- butylester	Boc-beta-alanin	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> 368.5	0.81 (LC-1)	369.13/ 367.27



Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-21		N-[5-(4-Dimethylamino- butyl)-4,5,6,7-tetrahydro- thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]- guanidin	4-Dimethylamino- buttersäure	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O 310.4	0.82 (LC-1)	311.16/ 309.15
N-22		2-Guanidino-6,7-dihydro- 4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5- carbonsäure-benzylester	Benzyl- chloroformat	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 331.4	2.7 (LC- 1)	332.17/ 330.24
N-23		2-Guanidino-6,7-dihydro- 4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5- carbonsäure-butyylester	Butyl-chloroformat	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 297.4	2.67 (LC-1)	298.25/ 296.28
N-24		N-[5-(Propan-2-sulfonyl)- 4,5,6,7-tetrahydro- thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]- guanidin	2-Propansulfonyl- chlorid	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 303.4	0.81 (LC-1)	304.08/ 302.25

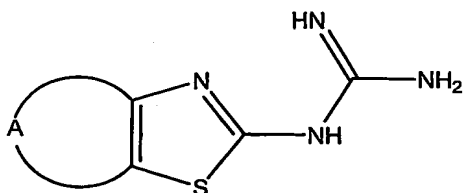
Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-25		N-[5-(Butan-1-sulfonyl)- 4,5,6,7-tetrahydro- thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]- guanidin	1-Butansulfonyl- chlorid	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 317.4	0.84 (LC-1)	318.11/ 316.28
N-26		N-(5-Methansulfonyl- 4,5,6,7-tetrahydro- thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)- guanidin	Methansulfonyl- chlorid	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 275.3	0.83 (LC-1)	276.11/ 274.25
N-27		2-Guanidino-6,7-dihydro- 4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5- carbonsäure-phenylamid	Phenylisocyanat	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 316.4	2.76 (LC-1)	317.19/ 315.33
N-28		2-Guanidino-6,7-dihydro- 4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5- carbonsäure-tert-butylamid	tert- Butylisocyanat	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 296.4	2.73 (LC-1)	297.25/ 295.4

Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-29		2-Guanidino-6,7-dihydro- 4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5- carbonsäure-pentylamid	Pentylisocyanat	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> OS 310.4	2.81 (LC-1)	311.23/ 309.37
N-30		2-Guanidino-6,7-dihydro- 4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5- thiocarbonsäure- benzylamid	Benzylamin	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> S2 346.5	2.91 (LC-1)	346.82/ 345.09
N-31		2-Guanidino-6,7-dihydro- 4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5- thiocarbonsäure- isopropylamid	Isopropylamin	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> S2 298.4	2.94 (LC-1)	298.86/ 296.29
N-32		2-Guanidino-6,7-dihydro- 4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5- thiocarbonsäure- propylamid	Propylamin	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> S2 298.4	2.78 (LC-1)	299.11/ 291.7

Bsp.	Struktur	Name	R'-Reagens	Summenformel Molekular- gewicht	t <sub>R</sub> [min] (HPLC- Meth.)	MS Daten m/z [M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
N-33		2-Guanidino-6,7-dihydro- 4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5- thiocarbonsäure-(2- methoxy-1-methyl-ethyl)- amid	2-Amino-1- methoxypropan	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> 328.4	2.72 (LC-1)	329.38/ 326.93

Patentansprüche

1. Verwendung von Guanidinderivaten der allgemeinen  
5 Formel

**I**

worin

- 10 A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-  
Atomen bedeutet, wovon eines durch -N(R')- oder -O- ersetzt  
sein kann; und  
R' Wasserstoff oder einen Substituenten bedeutet;  
wobei das Ringgerüst nur die beiden Doppelbindungen des  
15 Thiazolbausteins enthält;  
von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen von  
basischen Verbindungen der Formel I, von pharmazeutisch  
verwendbaren Salzen von saure Gruppen enthaltenden  
Verbindungen der Formel I mit Basen, von pharmazeutisch  
20 verwendbaren Estern von Hydroxy- oder Carboxygruppen  
enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie von Hydraten  
oder Solvaten davon;  
als Neuropeptid FF Rezeptor-Antagonisten bzw. zur  
Herstellung entsprechender Arzneimittel.

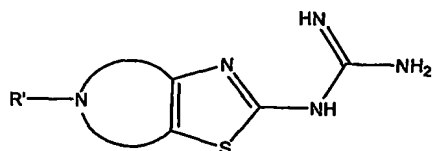
25

2. Verwendung gemäss Anspruch 1 zur Behandlung von  
Schmerz und Hyperalgesie, von Entzugerscheinungen bei  
Alkohol-, Psychopharmaka- und Nicotinabhängigkeit und zur  
Verbesserung oder Aufhebung dieser Abhängigkeiten, zur  
30 Regulierung der Insulin-Freisetzung, der Nahrungsaufnahme,  
von Gedächtnisfunktionen, des Blutdrucks, und des  
Elektrolyt- und Energiehaushaltes und zur Behandlung von

- 94 -

Harninkontinenz bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

3. Verwendung gemäss Anspruch 1 oder 2 von Verbindungen  
5 der allgemeinen Formel



III

- worin R' Alkyl, Alkanoyl, Alkenyl, Alkynyl,  
Alkoxy-carbonylalkyl, Alkoxy-carbonylaminoalkanoyl,  
10 Alkylcarbamoyl, Alkoxy-carbonylalkylcarbamoyl,  
Alkoxy-carbonylalkylthiocarbamoyl, Alkylthiocarbamoyl, mono-  
oder di-substituiertes Aminoalkanoyl, Aryl, Arylalkyl,  
Arylalkoxy-carbonyl, Arylalkanoyl, Arylcarbamoyl,  
Alkoxyalkanoyl, Alkylsulfonyl, Arylthiocarbamoyl,  
15 Aryloxy-carbonylalkyl, Aryloxy-carbonylalkanoyl,  
Aryloxy-carbonylalkylcarbamoyl,  
Aryloxy-carbonylalkylthiocarbamoyl, Arylsulfonyl,  
Cycloalkyl, Cycloalkanoyl, Cycloalkylcarbamoyl,  
Cycloalkylthiocarbamoyl, Cycloalkylcarbonyl,  
20 Cycloalkyloxy-carbonylalkyl, Cycloalkyloxy-carbonylalkanoyl,  
Cycloalkyloxy-carbonylalkylcarbamoyl,  
Cycloalkyloxy-carbonylalkylthiocarbamoyl, Heteroarylalkyl,  
Heterocyclylalkyl, Heterocyclylalkoxy-carbonylalkyl,  
Heterocyclylalkoxy-carbonylalkanoyl,  
25 Heterocyclylalkoxy-carbonylalkylcarbamoyl,  
Heterocyclylalkoxy-carbonylalkylthiocarbamoyl,  
Heteroaryloxy-carbonylalkyl, Hetero-  
aryloxy-carbonylalkylcarbamoyl oder  
Heteroaryloxy-carbonylalkylthiocarbamoyl bedeutet.

30

4. Verwendung gemäss Anspruch 3, worin das Ringgerüst ein  
Thiazolopyridin-, Thiazoloazepin- oder Thiazolooxepangerüst  
ist, welches nur die beiden Doppelbindungen des  
Thiazolbausteins enthält.

5. Verwendung gemäss Anspruch 4, worin das Ringgerüst ein 5,6-Dihydro-4*H*-cyclopentathiazol-, 6,7-Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazol-, oder 5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-thiazolo[4,5-*c*]azepingerüst ist.
6. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 3-5, worin R' Methyl, Ethyl, Propyl, Hexyl, 2,2-Dimethylpropionyl, Cyclopropylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, Propinyl, Etyloxycarbonylethyl, Benzyl, *n*-Butyloxycarbonyl, *tert*-Butyloxycarbonyl, Benzyloxy-carbonyl, 3-Methyl-butyryl, Pentanoyl, Phenylacetyl, 2-Propyl-pentanoyl, Cyclopropan-carbonyl, Isobutyryl, But-3-enoyl, 2-Methoxy-acetyl, Propane-2-sulfonyl, Butane-1-sulfonyl, Methansulfonyl, *tert*-Butyloxycarbonyl-aminopropionyl oder 4-Dimethylamino-butyryl bedeutet.
7. Verwendung gemäss Anspruch 1 oder 2 von 2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-carbonsäure-*tert*-butylester;
- N*-(5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;
- N*-[5-(2-Cyclohexyl-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl]-guanidin;
- N*-(5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-carbonsäure-butylester;
- N*-[5-(Propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl]-guanidin;
- N*-(5-Phenylacetyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-carbonsäure-benzylester;

- 96 -

- N*-(5-Pentanoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-thiocarbonsäure-propylamid;
- 5 *N*-[5-(2-Propyl-pentanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl]-guanidin;  
*N*-(5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;  
*N*-(5-Prop-2-ynyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-
- 10 2-yl)-guanidin;  
*N*-(5-Cyclopropanecarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;  
*N*-[5-(Butan-1-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl]-guanidin;
- 15 *N*-(5-Isobutyryl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;  
*N*-[5-(2,2-Dimethyl-propionyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl]-guanidin;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-
- 20 thiocarbonsäure-benzylamid;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-carbonsäure-*tert*-butylamid;  
*N*-(5-But-3-enoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;
- 25 *N*-(5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-thiazolo[4,5-*c*]azepin-2-yl)-guanidin;  
3-(2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-yl)-propionsäure-ethylester;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-
- 30 carbonsäure-pentylamid;  
*N*-[5-(2-Methoxy-acetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl]-guanidin;  
*N*-(5-Cyclopropylmethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)-guanidin;



- 97 -

- N*-(5-Methansulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-  
c]pyridin-2-yl)-guanidin;  
*N*-[5-(3-Methyl-butyryl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-  
c]pyridin-2-yl]-guanidin;
- 5 2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-  
thiocarbonsäure-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid;  
2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-  
carbonsäure-phenylamid;  
[3-(2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-  
10 yl)-3-oxo-propyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester;  
*N*-[5-(4-Dimethylamino-butyryl)-4,5,6,7-tetrahydro-  
thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl]-guanidin;  
*N*-(5-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-  
yl)-guanidin; und
- 15 2-Guanidino-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-  
thiocarbonsäure-isopropylamid.
8. Verbindungen der in Anspruch 1 definierten Formel I,  
worin A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-  
20 Atomen bedeutet, wovon eines durch -O- ersetzt sein kann,  
wobei das Ringgerüst nur die beiden Doppelbindungen des  
Thiazolbausteins enthält;  
pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von  
basischen Verbindungen, pharmazeutisch verwendbare Salze  
25 von saure Gruppen enthaltenden Verbindungen mit Basen,  
pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder  
Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen sowie Hydrate oder  
Solvate davon;  
mit Ausnahme von
- 30 - *N*-(4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
- (2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-yl)-  
essigsäure-ethylester;  
- *N*-(4-Hydroxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl)-guanidin;
- 35 - *N*-(4-Tosyloxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl)-guanidin;

- 98 -

- N-(4-Azidomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
  - N-(4-Aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin; und
  - 5 - N-(6-Acetylaminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin.
9. Verbindungen gemäss Anspruch 8, worin in der Kette A
- eines der C-Atome einen oder zwei, gleiche oder
  - 10 verschiedene, Substituenten trägt; oder
  - mehrere der C-Atome je einen oder zwei, gleiche oder verschiedene, Substituenten tragen.
10. Verbindungen gemäss Anspruch 9, worin der/die
- 15 Substituent(en) ausgewählt ist/sind aus Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxamido-, Cyano- oder Cyanolakylgruppen und/oder aus mit ein und demselben C-Atom verknüpften Polymethylengruppen.
- 20
11. Verbindungen gemäss Anspruch 10, worin der/die Substituent(en) ausgewählt ist/sind aus
- Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, 1,1-
  - 25 Dimethylpropyl-, Allyl- und Cyclohex-1-enylgruppen; und/oder
  - Phenyl-, o-Tolyl-, m-Tolyl-, p-Tolyl-, 2-Ethylphenyl-, 3-Fluorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 4-Cyanophenyl-, 4-Benzoyloxyphenyl-, 3-Methoxyphenyl-, 4-
  - 30 Methoxyphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 3,4-Methylenedioxyphenyl- und Bis-3,5-trifluormethylphenylgruppen; und/oder
  - Thiophen-2-yl- und Benzylgruppen; und/oder
  - Ethoxycarbonylgruppen; und/oder
  - 35 - n-Propylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-N-phenethylamino-, 3-Methylbutylamino-, Phenylamino-, N-

- 99 -

- Butyl-N-ethylamino-, Di-n-propylamino-, Allylamino-, Piperidin-1- und Morpholin-4-carbonylgruppen; und/oder
- Cyano- und Cyanoethylgruppen; und/oder
  - mit ein und demselben C-Atom verknüpften
- 5 Pentamethylengruppen.
12. Verbindungen gemäss Anspruch 11, worin an ein und demselben C-Atom einerseits eine Phenylgruppe und
- 10 andererseits eine Ethoxycarbonyl-, Cyano- oder Phenylgruppe sitzen.
- 13 N-(5-Ethyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- N-(5,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-
- 15 guanidin und sein Formiat;
- N-(5,5-Dimethyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat;
- N-(4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- 20 N-(6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- N-(5,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- N-(6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-
- 25 guanidin;
- N-(5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin;
- N-(4-Ethyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- 30 N-[6-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- N-(5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- N-(5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

- 100 -

- N*-(4-Methyl-4-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
guanidin;  
*N*-(6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
*N*-(4-Cyclohex-1-enyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
5 guanidin und sein Formiat;  
*N*-(4-*sec*-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
guanidin und sein Formiat; und  
*N*-(4-Isobutyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl)-guanidin.
- 10 14. *N*-(6-*tert*-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
guanidin;  
2-Guanidino-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-  
carbonsäure-ethylester und sein Formiat
- 15 *N*-[6-(1,1-Dimethyl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-  
2-yl]-guanidin;  
*N*-(7-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
und sein Formiat;  
*N*-[6-(3-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
20 yl]-guanidin und sein Formiat  
*N*-(6-Thiophen-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
guanidin und sein Formiat;  
*N*-(5,5,7,7-Tetramethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl)-guanidin;
- 25 *N*-[6-(4-Fluor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl]-guanidin und sein Hydrobromid;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-  
ethylester und sein Hydrobromid;  
*N*-(4,4-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
30 guanidin;  
*N*-(4-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
und sein Formiat.  
*N*-(4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-  
cyclohexan)-guanidin und sein Formiat.
- 35 *N*-(5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin;

- 101 -

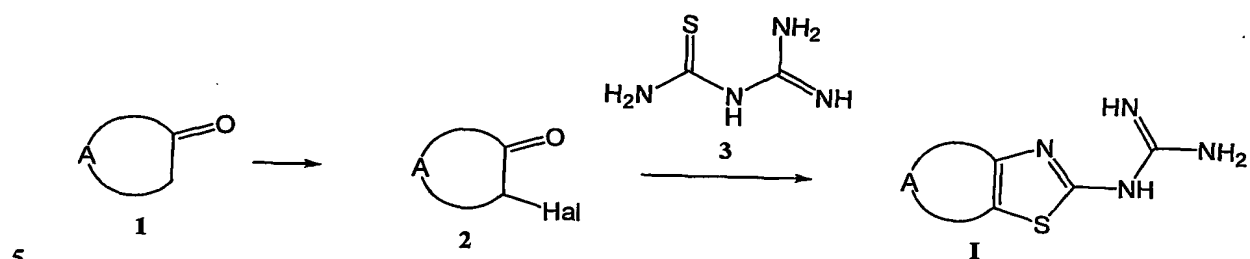
- N*-(4-Allyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
und sein Formiat;  
*N*-(6-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
*N*-[6-(3-Fluor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
5 yl]-guanidin und sein Formiat;  
*N*-(6-Cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
guanidin und sein Hydrobromid;  
*N*-(4-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
und sein Formiat; und  
10 *N*-(6,6-Diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
guanidin und sein Formiat.
15. *N*-[6-(4-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-  
benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Hydrobromid;  
15 *N*-(5-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-cycloheptathiazol-2-yl)-  
guanidin und sein Hydrobromid;  
*N*-(6,7-Dihydro-4*H*-pyrano[4,3-*d*]thiazol-2-yl)-guanidin;  
*N*-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-  
2-yl)-guanidin und sein Formiat;  
20 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-  
propylamid und sein Formiat;  
*N*-[6-(4-Cyano-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
yl]-guanidin und sein Formiat;  
*N*-(4-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
25 und sein Formiat;  
*N*-(5-Methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-  
guanidin und sein Formiat;  
*N*-[6-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-  
benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;  
30 *N*-(6-*o*-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
und sein Formiat;  
*N*-(6-*m*-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
und sein Formiat;  
*N*-[6-(2-Ethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-  
35 yl]-guanidin und sein Formiat;

- 102 -

- N*-[6-(4-Chloro-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-benzylamid und sein Formiat;
- 5 *N*-(5,6-Dihydro-4*H*-cyclopentathiazol-2-yl)-guanidin;  
*N*-[6-(4-Benzoyloxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Hydrobromid;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-methyl-phenethyl-amid und sein Formiat;
- 10 *N*-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl-4-spiro-cyclohexan)-guanidin und sein Hydrobromid;  
*N*-(6-*p*-Tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin und sein Formiat  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-
- 15 (3-methyl-butyl)-amid und sein Formiat; und  
*N*-(4-*tert*-Butyl-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin.
16. 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-
- 20 carbonsäure-phenylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-butyl-ethyl-amid und sein Formiat;  
*N*-[4-(2-Cyano-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;
- 25 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-ethylester und sein Hydrobromid;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-dipropylamid und sein Formiat;
- 30 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-phenylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-allylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-propylamid und sein Formiat;
- 35 *N*-[4-(Piperidin-1-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat;

- 103 -

- 2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-allylamid und sein Formiat;  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-6-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid und sein Formiat;
- 5 N-[4-(Morpholin-4-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin und sein Formiat; und  
2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-carbonsäure-diisopropylamid und sein Formiat.
- 10 17. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 8-16 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.
18. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 8-16 und einen inerten Träger.
- 15 19. Verwendung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 8-16 gemäss Anspruch 1 oder 2.
20. Verwendung von
- 20 - N-(4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
- (2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-4-yl)-essigsäure-ethylester;  
- N-(4-Hydroxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
- 25 - N-(4-Tosyloxymethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
- N-(4-Azidomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;  
- N-(4-Aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin; und
- 30 - N-(6-Acetylaminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin  
gemäss Anspruch 1 oder 2.
- 35 21. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 8-16, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der nachstehenden Formel 1



in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe halogeniert, die erhaltene Verbindung der obigen Formel 2 mit 2-Imino-4-thiobiuret der obigen Formel 3 einer Cyclokondensation unterwirft und gegebenenfalls eine erhaltene basische Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz bzw. eine erhaltene, eine saure Gruppe enthaltende Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Salz mit einer Base bzw. eine erhaltene Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltende Verbindung in einen pharmazeutisch verwendbaren Ester überführt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Hydrat oder Solvat überführt.

10

15



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH2004/000175

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D513/04 C07D277/82 C07D277/60 C07D417/04 A61K31/428  
A61K31/429 A61K31/437  
/(C07D513/04,277:00,221:00),(C07D513/04,277:00,223:00),(C07D513/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 140 387 A (DR. KARL THOMAE G.M.B.H.) 15 January 1969 (1969-01-15) the whole document, particularly example 58 and claim 50	1-4,6,7
X	MARINKO P ET AL: "A convenient synthesis of 4-aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro- 1,3-benzothiazole arginine side-chain mimetics" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 42, no. 50, 10 December 2001 (2001-12-10), pages 8911-8913, XP004322573 Seite 8912, Verbindung 6b	8-11,16, 21
A	US 4 624 956 A (LAZZARINI A M ET AL) 25 November 1986 (1986-11-25) the whole document	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 2004

Date of mailing of the international search report

16/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH2004/000175

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 716 228 A (SCARPONI U ET AL) 29 December 1987 (1987-12-29) the whole document -----	1
A	SCARPONI U ET AL: "Bicyclic compounds with potential antiulcer and/or antisecretory activity. III - 2-Substituted tetrahydrothiazolo- '5,4-c!pyridines" IL FARMACO, vol. 43, no. 7-8, 1988, pages 575-596, XP002249434 the whole document -----	1
A	EP 0 321 191 A (PFIZER INC.) 21 June 1989 (1989-06-21) the whole document, particularly example 10 -----	1
A	WO 02/24192 A (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE ET AL) 28 March 2002 (2002-03-28) the whole document -----	1

**Box II.1**

Although claims 1 to 7, 19 and 20 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH2004/000175

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1140387	A	15-01-1969	BE 684415 A	20-01-1967
			DE 1620508 A1	18-09-1969
			ES 329299 A1	16-02-1968
			FR 6013 M	06-05-1968
			FR 1498465 A	20-10-1967
			NL 6610324 A	24-01-1967
US 4624956	A	25-11-1986	AT 391701 B	26-11-1990
			AT 392484 A	15-05-1990
			AU 568894 B2	14-01-1988
			AU 3651784 A	20-06-1985
			BE 901278 A1	29-03-1985
			CA 1244827 A1	15-11-1988
			CH 660739 A5	15-06-1987
			CS 8409613 A2	15-08-1985
			DE 3445192 A1	27-06-1985
			DK 598284 A	17-06-1985
			ES 8604603 A1	01-07-1986
			FI 844900 A ,B,	17-06-1985
			FR 2556725 A1	21-06-1985
			GB 2153816 A ,B	29-08-1985
			GR 81232 A1	16-04-1985
			HU 37625 A2	23-01-1986
			IL 73810 A	29-02-1988
			IT 1221007 B	21-06-1990
			JP 1637290 C	31-01-1992
			JP 3002158 B	14-01-1991
			JP 60146893 A	02-08-1985
			KR 9109213 B1	05-11-1991
			NL 8403801 A	16-07-1985
			NO 845038 A ,B,	17-06-1985
			NZ 210519 A	29-04-1988
			PH 21312 A	28-09-1987
			PT 79681 A ,B	01-01-1985
			SE 455096 B	20-06-1988
			SE 8406338 A	17-06-1985
			SU 1364240 A3	30-12-1987
			ZA 8409770 A	28-08-1985
US 4716228	A	29-12-1987	GB 2173187 A	08-10-1986
			BE 904444 A1	16-07-1986
			DE 3609053 A1	25-09-1986
			JP 61221189 A	01-10-1986
EP 0321191	A	21-06-1989	WO 8905643 A1	29-06-1989
			AT 113599 T	15-11-1994
			AU 2698788 A	22-06-1989
			DE 3852010 D1	08-12-1994
			DE 3852010 T2	09-03-1995
			DK 699788 A	11-08-1989
			EP 0321191 A2	21-06-1989
			ES 2061695 T3	16-12-1994
			FI 893883 A ,B,	17-08-1989
			FI 925208 A	17-11-1992
			FI 925209 A	17-11-1992
			HU 50469 A2	28-02-1990
			IE 65732 B1	15-11-1995
			IL 88664 A	18-08-1993

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH2004/000175

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0321191	A	JP 1211587 A	24-08-1989
		JP 1992163 C	22-11-1995
		JP 7025757 B	22-03-1995
		KR 9008568 B1	24-11-1990
		NO 893305 A ,B,	17-10-1989
		NZ 227357 A	26-04-1991
		PT 89222 A ,B	29-12-1989
		US 5037834 A	06-08-1991
		ZA 8809395 A	29-08-1990
WO 0224192	A	FR 2814367 A1	29-03-2002
	28-03-2002	AU 9199401 A	02-04-2002
		WO 0224192 A1	28-03-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000175

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D513/04 C07D277/82 C07D277/60 C07D417/04 A61K31/428  
A61K31/429 A61K31/437  
/(C07D513/04,277:00,221:00),(C07D513/04,277:00,223:00),(C07D513/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 1 140 387 A (DR. KARL THOMAE G.M.B.H.) 15. Januar 1969 (1969-01-15) the whole document, particularly example 58 and claim 50	1-4,6,7
X	MARINKO P ET AL: "A convenient synthesis of 4-aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro- 1,3-benzothiazole arginine side-chain mimetics" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 42, Nr. 50, 10. Dezember 2001 (2001-12-10), Seiten 8911-8913, XP004322573 Seite 8912, Verbindung 6b	8-11,16, 21
A	US 4 624 956 A (LAZZARINI A M ET AL) 25. November 1986 (1986-11-25) das ganze Dokument	1

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Juni 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/06/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allard, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000175

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 716 228 A (SCARPONI U ET AL) 29. Dezember 1987 (1987-12-29) das ganze Dokument	1
A	SCARPONI U ET AL: "Bicyclic compounds with potential antiulcer and/or antisecretory activity. III - 2-Substituted tetrahydrothiazolo- '5,4-c!pyridines" IL FARMACO, Bd. 43, Nr. 7-8, 1988, Seiten 575-596, XP002249434 das ganze Dokument	1
A	EP 0 321 191 A (PFIZER INC.) 21. Juni 1989 (1989-06-21) the whole document, particularly example 10	1
A	WO 02/24192 A (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE ET AL) 28. März 2002 (2002-03-28) das ganze Dokument	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH2004/000175

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl die Ansprüche 1-7, 19 und 20 sich auch auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000175

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1140387	A	15-01-1969	BE 684415 A	20-01-1967
			DE 1620508 A1	18-09-1969
			ES 329299 A1	16-02-1968
			FR 6013 M	06-05-1968
			FR 1498465 A	20-10-1967
			NL 6610324 A	24-01-1967
US 4624956	A	25-11-1986	AT 391701 B	26-11-1990
			AT 392484 A	15-05-1990
			AU 568894 B2	14-01-1988
			AU 3651784 A	20-06-1985
			BE 901278 A1	29-03-1985
			CA 1244827 A1	15-11-1988
			CH 660739 A5	15-06-1987
			CS 8409613 A2	15-08-1985
			DE 3445192 A1	27-06-1985
			DK 598284 A	17-06-1985
			ES 8604603 A1	01-07-1986
			FI 844900 A ,B,	17-06-1985
			FR 2556725 A1	21-06-1985
			GB 2153816 A ,B	29-08-1985
			GR 81232 A1	16-04-1985
			HU 37625 A2	23-01-1986
			IL 73810 A	29-02-1988
			IT 1221007 B	21-06-1990
			JP 1637290 C	31-01-1992
			JP 3002158 B	14-01-1991
			JP 60146893 A	02-08-1985
			KR 9109213 B1	05-11-1991
			NL 8403801 A	16-07-1985
			NO 845038 A ,B,	17-06-1985
			NZ 210519 A	29-04-1988
			PH 21312 A	28-09-1987
			PT 79681 A ,B	01-01-1985
			SE 455096 B	20-06-1988
			SE 8406338 A	17-06-1985
			SU 1364240 A3	30-12-1987
			ZA 8409770 A	28-08-1985
US 4716228	A	29-12-1987	GB 2173187 A	08-10-1986
			BE 904444 A1	16-07-1986
			DE 3609053 A1	25-09-1986
			JP 61221189 A	01-10-1986
EP 0321191	A	21-06-1989	WO 8905643 A1	29-06-1989
			AT 113599 T	15-11-1994
			AU 2698788 A	22-06-1989
			DE 3852010 D1	08-12-1994
			DE 3852010 T2	09-03-1995
			DK 699788 A	11-08-1989
			EP 0321191 A2	21-06-1989
			ES 2061695 T3	16-12-1994
			FI 893883 A ,B,	17-08-1989
			FI 925208 A	17-11-1992
			FI 925209 A	17-11-1992
			HU 50469 A2	28-02-1990
			IE 65732 B1	15-11-1995
			IL 88664 A	18-08-1993

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000175

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0321191 A		JP 1211587 A	24-08-1989
		JP 1992163 C	22-11-1995
		JP 7025757 B	22-03-1995
		KR 9008568 B1	24-11-1990
		NO 893305 A ,B,	17-10-1989
		NZ 227357 A	26-04-1991
		PT 89222 A ,B	29-12-1989
		US 5037834 A	06-08-1991
		ZA 8809395 A	29-08-1990
WO 0224192 A	28-03-2002	FR 2814367 A1	29-03-2002
		AU 9199401 A	02-04-2002
		WO 0224192 A1	28-03-2002

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**